

Aprobat

Şef IMSP CS Edineţ

Oleg Guţan



Instituția Medico-Sanitară Publică

Centrul de Sănătate Edineţ

TUBERCULOZA LA ADULT

Protocol clinic instituțional

(ediția VI)

PCI – 123

Edineţ 2024

**INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
CENTRUL DE SĂNĂTATE EDINEȚ**

ORDIN

Nr. 67.

“ 26 ” 12 2024

*“Despre îndeplinirea Ordinului MS al RM nr.121 din 31.01.24
cu privire la aprobarea Protocolului Clinic Național
“Tuberculoza la adult”, ediția VI,
în cadrul IMSP CS Edineț”*

Întru realizarea prevederilor Ordinului Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.121 din 31.01.2024 „Cu privire la aprobarea *Protocolului Clinic Național “Tuberculoza la adult”, ediția VI*, elaborat în vederea asigurării calității serviciilor medicale, în temeiul prevederilor Hotărârii Guvernului nr.148/2021 „Cu privire la organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății” și în scopul asigurării și îmbunătățirii continue a calității asistenței medicale acordate pacienților în cadrul IMSP CS Edineț.

ORDON :

1. De implimentat în activitatea medicilor de familie IMSP CS Edineț Protocolul Clinic Național *“Tuberculoza la adult”, ediția VI*.
2. De monitorizat implementarea, respectarea și eficiența utilizării Protocolului Clinic Național *“Tuberculoza la adult”, ediția VI*. în cadrul IMSP CS Edineț de către grupul de audit medical intern.
3. De organizat asigurarea cu medicamente necesare, incluse în Protocolul Clinic Național *“Tuberculoza la adult”, ediția VI*.
4. De organizat participarea personalului medical la seminarele zonale ce vor fi organizate în scopul instruirii implementării PCN.
5. De elaborat Protocolul Clinic Instituțional în baza PCN *“Tuberculoza la adult”, ediția VI*. în cadrul IMSP CS Edineț.
6. Controlul executării prezentului ordin se atribuie Șefului Adjunct pe probleme medicale D-nei Lilia Negrea.

Șef IMSP CS Edineț



Oleg Guțan

Lutan



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

ORDIN
mun. Chișinău

31 ianuarie 2024

Nr. 121

Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Tuberculoza la adult”, ediția VI

În vederea asigurării calității serviciilor medicale acordate populației, în temeiul Hotărârii Guvernului nr.148/2021 Cu privire la organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății,

ORDON:

1. Se aprobă Protocolul clinic național „Tuberculoza la adult”, ediția VI, conform anexei.
2. Conducătorii prestatorilor de servicii medicale vor organiza implementarea și monitorizarea aplicării în practică a Protocolului clinic național „Tuberculoza la adult”, ediția VI.
3. Conducătorul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale va întreprinde măsurile necesare în vederea autorizării și înregistrării medicamentelor și dispozitivelor medicale incluse în Protocolul clinic național „Tuberculoza la adult”, ediția VI.
4. Conducătorul Companiei Naționale de Asigurări în Medicină va organiza ghidarea angajaților din subordine de Protocolul clinic național „Tuberculoza la adult”, ediția VI, în procesul de executare a atribuțiilor funcționale, inclusiv în validarea volumului și calității serviciilor acordate de către prestatorii încadrați în sistemul asigurării obligatorii de asistență medicală.
5. Conducătorul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică va organiza evaluarea:
 - 1) aplicării Protocolului clinic național „Tuberculoza la adult”, ediția VI, în cadrul evaluării și acreditării prestatorilor de servicii medicale;
 - 2) respectării cerințelor Protocolului clinic național „Tuberculoza la adult”, ediția VI, în contextul controlului activității instituțiilor prestatoare de servicii medicale.
6. Direcția managementul calității serviciilor de sănătate, de comun cu IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, vor asigura suportul consultativ-metodic în implementarea Protocolului clinic național „Tuberculoza la adult”, ediția VI, în activitatea prestatorilor de servicii medicale.
7. Rectorul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și conducătorii colegiilor de medicină vor organiza implementarea Protocolului clinic național „Tuberculoza la adult”, ediția VI, în activitatea didactică a catedrelor respective.
8. Protocolul clinic național „Tuberculoza la adult”, ediția VI, va fi plasat pe pagina oficială a Ministerului Sănătății, la rubrica Legislație/Ghiduri, protocoale, standarde.
9. Se abrogă Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale nr.441 din 05.05.2020 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Tuberculoza la adult”.
10. Controlul executării prezentului ordin se atribuie secretarilor de stat.

Ministru

Ala NEMERENCO

CUPRINS

ABREVIERI.....	3
PREFAȚĂ.....	10
A. INTRODUCERE.....	11
<i>Exemple de diagnostice clinice:.....</i>	<i>11</i>
B. PARTEA GENERALĂ.....	17
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ.....	20
.....	21
<i>Identificarea și prioritizarea</i>	<i>25</i>
<i>Evaluarea clinică</i>	<i>25</i>
<i>Confidențialitatea și consimțământul.....</i>	<i>25</i>
<i>Determinarea perioadei contagioase.....</i>	<i>25</i>
<i>Perioada contagioasă este considerată închisă după următoarele criterii:.....</i>	<i>25</i>
<i>Persoanele contacte cu prioritate pentru examinare.....</i>	<i>25</i>
<i>Tabelul 1. Clasificarea focarelor de TB.....</i>	<i>26</i>
<i>Depistarea pasivă a TB (screening-ul simptomaticilor).....</i>	<i>29</i>
<i>Depistarea activă a TB (screening-ul sistematic).....</i>	<i>29</i>
☐ <i>Sindrom bronho-pulmonar:.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabelul 3. Investigațiile paraclinice necesare pacientului cu TB în funcție de nivelul acordării asistenței medicale.....</i>	<i>38</i>
<i>Tabelul 5. Monitorizarea microbiologică a cazurilor de tuberculoză sensibile.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabelul 11. Recomandări pentru utilizarea medicamentelor antituberculoase în regimurile lungi de tratament pentru TB MDR.....</i>	<i>68</i>
<i>Tabelul 12. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR.....</i>	<i>70</i>
<i>Tabelul 16. Noi definiții ale rezultatelor tratamentului TB atât pentru TB DR, cât și pentru TB sensibilă.....</i>	<i>76</i>
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	82
E. INDICATORII DE MONITORIZARE AI IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	83
F. ASPECTE MEDICO-ORGANIZATORICE.....	85

ABREVIERI

ABG	Antibiogramă
ADA	Adenozin-dezaminaza
AMP	Asistența medicală primară
AMDM	Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
ALT	Alaninaminotransferaza
AST	Aspartataminotransferaza
BAAR	Bacili acido-alcool-rezistenți
BCG*	Vaccin cu Bacili Calmette-Guerin
BBE	Boala bronșiectatică
BK	Bacilul Koch
BPOC	Bronhopneumopatie cronică obstructivă
CSP	Centrul (ele) de Sănătate Publică
CP	Cancer pulmonar
CDF	Combinatia cu doză fixă
CTV	Cabinet de testare voluntară
DOT	Tratament sub directă observare
DOTS	Tratament sub directă observare, de scurtă durată, standardizat (<i>Directly Observed Treatment, Short-course</i>)
DZ	Diabet zaharat
ECG	Electrocardiografie
FBSD	Fibrobronhoscopie diagnostică
FP	Medic(i) ftiziopneumolog(i)
FR	Factor(i) de risc
GCS	Glucocorticosteroizi
GL	Ganglion (i) limfatic(i)
HIV	Virusul imunodeficienței umane (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HRCT	Computer Tomografie cu rezoluție înaltă (High-resolution computed tomography)
IMC	Indicele masei corporale
IDR	Testarea intradermică cu Tuberculinum* Mantoux cu PPD (<i>Intradermal Reaction</i>)
IMSP	Instituție Medico-Sanitară Publică
IFP	Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
IRM	Imagistica prin Rezonanță Magnetică
i.m.	Intramuscular
i.v.	Intravenos
IReC	Insuficiența renală cronică
LJ	Lowenstein-Jensen mediu
Lm	Limfocit (e)
LBA	Lavaj bronho-alveolar
LCR	Lichid cefalorahidian
LDH	Lactatdehidrogenază
MAS	Malnutriție acută severă
mWRD	Test molecular pentru diagnostic rapid recomandat de OMS
MBT	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MCS	medicament(e) citostatic(e)
MDR	Multidrogrezistența
MF	Medic de familie
MS RM	Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
MSN	Microscopia negativă
MTS	Medicamente antituberculoase standard

OA	Organe abdominale
OBM	Organe ale bazinului mic
OCT	Organe ale cutiei toracice
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PPD	Derivat proteic purificat (tuberculină) (<i>Purified protein derivative</i>)
PCR (RPL)	Reacție de polimerizare în lanț (Polymerase Chain Reaction)
SFP	Serviciul de fiziopneumologie
SIDA	Sindromul imunodeficienței dobândite
SIME TB	Sistem informatic de monitorizare și evaluare a tuberculozei
SNC	Sistemul nervos central
TARV	Tratament antiretroviral
TB	Tuberculoza
TB EP	Tuberculoza extrapulmonară
TB MDR	Tuberculoza multidrogrezistentă
TB P	Tuberculoza pulmonară
TB RR	Tuberculoza rezistentă la Rifampicinum*
TS	Tomosinteza
TSM	Testul de sensibilitate la medicamente
TB XDR	Tuberculoză cu drogrezistență extinsă
TID	Tratament imunodepresant
USG	Ultrasonografie
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor
Medicamentul	Medicamentele nu sunt înregistrate în Republica Moldova

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

- La adulții cu semne și simptome de TB pulmonară, Xpert MTB/RIF trebuie utilizat ca test de diagnostic inițial pentru detectarea TB și a rezistenței la Rifampicinum* în spută, complementat de microscopia/cultura și testul de sensibilitate (TS) fenotipic. (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor pentru acuratețea testului; certitudine moderată a dovezilor pentru rezultatele importante pentru pacient*).
- La adulții cu semne și simptome de TB pulmonară și fără antecedente de TB (<5 ani) sau cu antecedente îndepărtate de tratament TB (>5 ani de la încheierea tratamentului), Xpert Ultra trebuie utilizat ca test diagnostic inițial pentru TB și pentru detectarea rezistenței la Rifampicinum* în spută, mai degrabă decât microscopia sputei / cultura și testul de sensibilitate fenotipic. (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor pentru acuratețea testului*).
- La adulții cu semne și simptome de TB pulmonară și cu antecedente de TB și cu încheierea tratamentului în ultimii 5 ani, Xpert Ultra poate fi utilizat ca test de diagnostic inițial pentru TB și pentru detectarea rezistenței la Rifampicinum* în spută, mai degrabă decât microscopia/cultura și TS fenotipică. (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor pentru acuratețea testului*).
- La adulți și copii cu semne și simptome de meningită TB, Xpert MTB/RIF sau Xpert Ultra trebuie utilizat în lichidul cefalorahidian (LCR) ca test de diagnostic inițial pentru meningita TB, mai degrabă decât microscopia/cultura. (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor pentru acuratețea testului pentru Xpert MTB/RIF; certitudine scăzută a dovezilor pentru acuratețea testului pentru Xpert Ultra*).
- La adulți și copii cu semne și simptome de TB extrapulmonară, Xpert MTB/RIF poate fi utilizat în aspiratul ganglionilor limfatici, biopsia ganglionilor limfatici, lichidul pleural, lichidul peritoneal, lichidul pericardic, lichidul sinovial sau probele de urină, ca test de diagnostic inițial,

mai degrabă decât microscopia/cultura. (*Recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor pentru acuratețea testului pentru lichidul pleural; certitudine scăzută pentru aspiratul ganglionilor limfatici, lichidul peritoneal, lichidul sinovial, urină; certitudinea foarte scăzută pentru lichidul pericardic, biopsia ganglionilor limfatici*)

- La adulți și copii cu semne și simptome de TB extrapulmonară, Xpert Ultra poate fi utilizat în aspiratul ganglionilor limfatici și biopsia ganglionilor limfatici ca test de diagnostic inițial, mai degrabă decât în microscopia/cultura. (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- La adulți și copii cu semne și simptome de TB extrapulmonară, Xpert MTB/RIF sau Xpert Ultra trebuie utilizat pentru detectarea rezistenței la Rifampicinum*, mai degrabă decât cultura și TS fenotipică. (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor pentru acuratețea testului pentru Xpert MTB/RIF; certitudine scăzută a dovezilor pentru Xpert Ultra*)
- La adulții și copiii seropozitivi cu semne și simptome de TB diseminată, Xpert MTB/RIF poate fi utilizat în sânge, ca test de diagnostic inițial pentru TB diseminată. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor pentru acuratețea testului*)
- La adulții cu semne și simptome de TB pulmonară care au un rezultat Xpert Ultra pozitiv „urme” la testul inițial, testarea repetată cu Xpert Ultra nu poate fi utilizată. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor pentru acuratețea testului*).
- La adulții din populația generală care au avut fie semne sau simptome de TB, fie radiografie toracică cu anomalii pulmonare sau ambele, Xpert MTB/RIF sau Xpert Ultra poate înlocui cultura ca test diagnostic pentru TB pulmonară. (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor privind acuratețea testului pentru Xpert MTB/RIF și certitudine moderată pentru Xpert Ultra*).
- La adulții din populația generală care au avut fie un screening pozitiv al simptomelor TB, fie o radiografie toracică cu anomalii pulmonare sau ambele, se poate utiliza un test Xpert Ultra în loc de două teste Xpert Ultra ca test diagnostic pentru TB pulmonară. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor pentru acuratețea testului*).
- În localitățile cu prevalența înaltă HIV, toate persoanele din contact intradomiciliar sau apropiat, vor fi consiliate și testate la HIV (*recomandare puternică, certitudine foarte mică a dovezilor*).
- În localitățile cu prevalența mică HIV, tuturor persoanelor din contact intradomiciliar sau apropiat cu persoanele cu TB, care au simptome compatibile cu boala TB, li se poate oferi consiliere și testare pentru HIV, ca parte a evaluării lor clinice (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Atunci când cazul index este o persoană care trăiește cu HIV, este recomandată testarea la HIV a tuturor persoanelor din contact intradomiciliar sau apropiat (*recomandare puternică, certitudine foarte mică a dovezilor*).
- Persoanele care trăiesc cu HIV și care puțin probabil să aibă tuberculoză activă trebuie să primească tratamentul preventiv TB, ca parte a unui pachet cuprinzător de îngrijire în HIV. Tratamentul trebuie administrat și persoanelor care primesc TARV, femeilor însărcinate și persoanelor care au fost tratate anterior pentru TB, indiferent de gradul de imunosupresie și chiar dacă testarea infecției TB nu este disponibilă (*recomandare puternică, dovezi de înaltă calitate*).
- Toate persoanele care trăiesc cu HIV și care au finalizat cu succes tratamentul pentru TB activă pot primi TPT (*recomandare condiționată, certitudine scăzută în estimările efectului*).
- Persoanele care au contacte intradomiciliare cu persoanele cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic, la care s-a constatat că nu au TB activă printr-o evaluare clinică adecvată în conformitate cu PCN, pot primi TPT (*recomandare condiționată, certitudine scăzută în estimările efectului*).

- La anumite persoane cu risc sporit, care au contacte intradomiciliare cu persoane cu TB MDR, TPT poate fi luată în considerare pe baza evaluării individuale a riscului și a unei justificări clinice solide (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Persoanele care inițiază tratament anti-TNF, pacienții care primesc dializă, pacienții care se pregătesc pentru transplant hematologic sau de organ și pacienții cu silicoză trebuie să fie sistematic testați și tratați pentru infecția tuberculoasă (*recomandare puternică, certitudine scăzută până la foarte scăzută în estimările efectului*).
- Testarea și tratamentul sistematic al infecției TB pot fi luate în considerare pentru deținuți, imigranți din țările cu povară mare de TB, persoanele fără adăpost și persoanele care consumă droguri (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Persoanele care trăiesc cu HIV trebuie examinate la TB conform unui algoritm clinic. Cei care nu raportează nici un simptom (tuse, febră, pierdere în greutate sau transpirații nocturne) puțin probabil să aibă TB activă și trebuie să beneficieze de tratament preventiv, indiferent de statul lor de TARV (*recomandare puternică, dovezi de calitate moderată*).
- Persoanele care trăiesc cu HIV, care sunt examinați pentru TB conform unui algoritm clinic și care raportează oricare dintre simptomele actuale de tuse, febră, pierdere ponderală sau transpirații nocturne pot avea TB activă și trebuie evaluate pentru TB și alte boli și li se oferă tratament preventiv TB dacă TB activă este exclusă (*recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului*).
- Radiografia toracică trebuie oferită persoanelor care trăiesc cu HIV și primesc TARV, iar tratamentul preventiv trebuie acordat celor fără schimbări pe clișeul radiologic (*recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută*).
- Pentru testarea ITB se va utiliza de bază testul cutanat la Tuberculinum* (TCT), alternativ testul de eliberare a interferon-gamma (Interferon gamma releasing assay - IGRA) (*recomandare puternică, dovezi de calitate foarte scăzută*).
- Testarea la ITB prin TCT sau IGRA nu sunt definitive pentru inițierea tratamentului preventiv la persoanele care trăiesc cu HIV (*recomandare puternică, dovezi de calitate moderată*).
- Opțiuni de tratament preventiv TB (TPT) recomandate de OMS:
 - ✓ 6 luni sau 9 luni de Isoniazidum* zilnic (6H sau 9H) (*recomandare puternică, dovezi de calitate înaltă*); sau
 - ✓ 3 luni de Isoniazidum* plus Rifapentinum* săptămânal (3HP) (*recomandare puternică, dovezi de calitate înaltă*); sau
 - ✓ 3 luni de Isoniazidum* plus Rifampicinum* zilnic (3HR) (*recomandare puternică, dovezi de calitate înaltă*).
- Ca regimuri alternative de TPT pot fi oferite:
 - ✓ 1 lună de Isoniazidum* zilnic plus Rifapentinum* (1HP) (*recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută până la moderată*) sau
 - ✓ 4 luni de Rifampicinum* zilnic (4R) (*recomandare condiționată, dovezi de calitate scăzută până la moderată*).
- Trierea persoanelor cu semne și simptome TB, sau cu TB activă, este recomandată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali (inclusiv lucrătorii din domeniul sănătății comunitare), persoanele care vizitează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu un risc ridicat de transmisie (*recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).
- Se recomandă separarea/izolarea respiratorie a persoanelor cu tuberculoza infecțioasă presupusă sau demonstrată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali sau

alte persoane care vizitează unitățile medicale (*recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).

- Se recomandă inițierea rapidă a tratamentului eficient al tuberculozei la persoanele cu boală TB, pentru a reduce transmiterea *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medicale sau alte persoane în zone cu un risc ridicat de transmitere (*recomandare puternică bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).
- Igiena respiratorie (inclusiv eticheta tusei) la persoanele cu TB prezumată sau confirmată este recomandată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere (*recomandare fermă bazată pe certitudine scăzută în estimările efectelor*).
- Sistemele de lămpi ultraviolete germicide (GUV) sunt recomandate pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere (*recomandare condiționată bazată pe certitudine moderată în estimările efectelor*).
- Sistemele de ventilație (inclusiv modul natural, mixt, ventilație mecanică și aer recirculat prin filtre de aer cu particule de înaltă eficiență [HEPA]) sunt recomandate pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medicale sau alte persoane din zone cu un risc ridicat de transmisie (*recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).
- În cadrul unui program de protecție respiratorie, se recomandă respiratoare cu particule pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează instituțiile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere (*recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).
- Pacienții noi cu TB pulmonară trebuie să primească un regim care conține 6 luni de Rifampicinum*: 2HRZE/4HR (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor*).
- Frecvența optimă de dozare pentru cazuri noi cu TB pulmonară este zilnică pe tot parcursul terapiei (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor*).
- La toți pacienții cu TB pulmonară sensibilă, utilizarea dozelor de trei ori pe săptămână nu este recomandată nici în faza intensivă, nici în faza de continuare a terapiei, iar dozarea zilnică rămâne frecvența de administrare recomandată (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Utilizarea comprimatelor cu combinație cu doză fixă (CDF) este recomandată față de formulările separate de medicamente în tratamentul pacienților cu TB sensibilă (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- La pacienții noi cu TB pulmonară tratați cu regimul care conține Rifampicinum* pe tot parcursul tratamentului, dacă la terminarea fazei intensive se constată un frotiu de spută pozitiv, nu se recomandă prelungirea fazei intensive (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor*).
- Pacienții cu vârsta de 12 ani sau peste, cu TB pulmonară sensibilă la medicamente, pot primi un regim de 4 luni cu Isoniazidum*, Rifapentinum*, Moxifloxacinum și Pyrazinamidum (2HPMZ/2HPM) (*recomandare condiționată, dovezi de certitudine moderată*).
- La pacienții cu meningită tuberculoasă, trebuie utilizată o terapie inițială adjuvantă cu corticosteroizi, cu Dexamethasonum sau Prednisolonum, redusă treptat timp de 6-8 săptămâni. (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).
- La pacienții cu pericardită tuberculoasă, poate fi utilizată o terapie inițială adjuvantă cu corticosteroizi. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- La pacienții cu tuberculoză confirmată, sensibilă la Rifampicinum* și rezistentă la Isoniazidum, se recomandă tratamentul cu Rifampicinum*, Ethambutolum, Pyrazinamidum și

Levofloxacinum pentru o durată de 6 luni (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).

- La pacienții cu tuberculoză confirmată, sensibilă la Rifampicinum* și rezistentă la Isoniazidum, nu se recomandă adăugarea Streptomycinum* sau a altor agenți injectabili la regimul de tratament (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- OMS recomandă utilizarea unui regim de tratament de 6 luni compus din Bedaquilinum, Pretomanid, Linezolidum (600 mg) și Moxifloxacinum (BPaLM), mai degrabă decât regimurile de 9 luni sau lungi (18 luni) la pacienții cu TB MDR/RR (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- OMS recomandă utilizarea regimului peroral de 9 luni, mai degrabă decât a regimurilor lungi (18 luni) la pacienții cu TB MDR/RR și la care rezistența la fluorochinolone a fost exclusă (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- La pacienții cu TB MDR/RR cu regimuri lungi, toate trei medicamente din grupa A și cel puțin un medicament din grupa B, trebuie să fie incluse pentru a se asigura că tratamentul începe cu cel puțin patru medicamente antituberculoase, care pot fi eficiente și că cel puțin trei medicamente sunt incluse pentru restul tratamentului, dacă Bedaquilinum este întrerupt. Dacă se utilizează doar unul sau două medicamente din grupa A, trebuie să fie incluse ambele medicamente din grupa B. Dacă regimul nu poate fi compus numai cu medicamentele din Grupele A și B, medicamentele din Grupa C sunt adăugați pentru a o completa (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru majoritatea pacienților cu TB MDR/RR cu regimuri lungi, se recomandă o durată totală de tratament de 18-20 de luni; durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru majoritatea pacienților cu TB MDR/RR cu regimuri lungi, se recomandă o durată de tratament de 15-17 luni după conversia culturii; durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru majoritatea pacienților cu TB MDR/RR cu regimuri lungi, care conțin Amikacinum sau Streptomycinum*, se recomandă o fază intensivă de 6-7 luni; durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Kanamycinum* și Capreomycinum nu trebuie incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Levofloxacinum sau Moxifloxacinum trebuie să fie incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (*Recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului*).
- Bedaquilinum trebuie inclus în regimuri lungi TB MDR pentru pacienții cu vârsta de 18 ani sau mai mult (*Recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului*).
- Bedaquilinum poate fi, de asemenea, inclus în regimuri mai lungi TB MDR pentru pacienții cu vârste cuprinse între 6 - 17 ani (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*);
- Linezolidum trebuie inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (*recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului*).
- Clofaziminum* și Cycloserinum* sau Terizidonum* pot fi incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).

- Ethambutolum poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Delamanidum poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR cu vârsta de 3 ani sau mai mult (*recomandare condiționată, certitudine moderată în estimările efectului*).
- Pyrazinamidum poate fi inclusă în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Imipenemum + Cilastatinum sau Meropenemum pot fi incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*). Imipenemum + Cilastatinum și Meropenemum sunt administrate cu Acidum clavulanicum, care este disponibil numai în formulări combinate cu Amoxicillinum; Amoxicillinum + Acidum clavulanicum nu este socotit ca medicament suplimentar TB eficient și nu trebuie utilizat fără Imipenemum + Cilastatinum sau Meropenemum.
- Amikacinum poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR cu vârsta de 18 ani sau mai mult, atunci când s-a demonstrat sensibilitatea și se pot asigura măsuri adecvate de monitorizare a reacțiilor adverse; Dacă Amikacinum nu este disponibil, Streptomycinum* poate înlocui Amikacinum în aceleași condiții (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*). Amikacinum și Streptomycinum* trebuie luate în considerare numai dacă rezultatele TSM confirmă susceptibilitatea și se poate asigura monitorizarea audiometriei de înaltă calitate privind pierderea auzului. Amikacinum și Streptomycinum* trebuie luate în considerare numai dacă rezultatele TSM confirmă susceptibilitatea și se poate asigura monitorizarea audiometriei de înaltă calitate privind pierderea auzului. Streptomycinum* trebuie luat în considerare numai în cazul în care Amikacinum nu poate fi utilizat (rezistență indisponibilă sau documentată) și dacă rezultatele TSM confirmă susceptibilitatea (rezistența la Streptomycinum* nu este detectabilă cu LPA moleculare de linia a doua și este necesar TSM fenotipic).
- Ethionamidum*sau Protionamidum* pot fi incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR numai dacă nu se utilizează Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum* sau Delamanidum* sau dacă nu sunt posibile opțiuni mai bune de a compune un regim (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Acidum para-aminosalicylicum poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR, numai dacă nu se utilizează Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum* sau Delamanidum* sau dacă nu sunt posibile opțiuni mai bune de a compune un regim (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- Acidum clavulanicum nu trebuie inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (*recomandare puternică, certitudine scăzută în estimările efectului*).
- Pacienților cu TB MDR/RR cu regimuri lungi, li se recomandă efectuarea culturii de spută față de microscopia frotiului de spută pentru a monitoriza răspunsul la tratament (*Recomandare puternică, certitudine moderată în estimările acurateței testului*).
- Testarea la HIV de rutină trebuie să fie oferită tuturor pacienților cu TB prezumtivă și diagnosticată (*recomandare puternică, calitate scăzută a dovezilor*).
- Terapia antiretrovirală (TARV) trebuie începută cât mai curând posibil, în decurs de 2 săptămâni de la inițierea tratamentului antituberculos, indiferent de numărul de celule CD4, în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV (*Recomandare puternică, dovezi cu certitudine scăzută până la moderată*).
- Terapia antiretrovirală (TARV) este recomandată pentru toți pacienții cu HIV și TB DR, care necesită medicamente antituberculoase de linia a doua, indiferent de numărul de celule CD4, cât mai devreme posibil (în primele 8 săptămâni), după inițierea tratamentului antituberculos (*recomandare puternică, foarte calitate scăzută a dovezilor*).

- Educația și consilierea în domeniul sănătății privind boala și aderența la tratament trebuie furnizate pacienților care urmează tratament TB (*recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).
- Un pachet de intervenții pentru aderență la tratament poate fi oferit pacienților care urmează tratament TB, împreună cu selectarea unei opțiuni adecvate de administrare a tratamentului (*recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- Una sau mai multe dintre următoarele intervenții de aderență la tratament (complementare și care nu se exclud reciproc) pot fi oferite pacienților care primesc tratament TB sau furnizorilor de servicii medicale:
 - ✓ urmărirea (tragers) sau monitorizarea digitală a medicamentelor (*recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor*);
 - ✓ suport material pentru pacient (*recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor*);
 - ✓ suport psihologic pentru pacient (*recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*);
 - ✓ educația personalului (*recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- Pacienții care urmează tratamentul de tuberculoză pot beneficia de următoarele opțiuni de tratament:
 - ✓ se recomandă tratamentul direct observat (DOT/VST) în comunitate sau la domiciliu în raport cu DOT/VST în instituțiile medicale sau cu tratament nesupravegheat (*recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor*);
 - ✓ DOT/VST administrat de furnizori instruiți sau de asistenți medicali este recomandat în raport cu DOT/VST administrat de membrii familiei sau tratament nesupravegheat (*recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor*);
 - ✓ tratamentul video observat (VST) poate înlocui DOT atunci când tehnologia de comunicare video este disponibilă și poate fi organizată și operată în mod corespunzător de furnizorii de servicii medicale și de pacienți (*recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor*).
- Pacienții cu TB MDR trebuie tratați utilizând în principal îngrijiri ambulatorii, mai degrabă decât modele de îngrijiri bazate pe spitalizare (*recomandare condiționată, dovezi de calitate foarte scăzută*).
- Un model descentralizat de îngrijire este recomandat față de un model centralizat pentru pacienții cu TB MDR aflați în tratament (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în dovezi*).

PREFATĂ

Protocolul clinic instituțional (PCI) a fost elaborat în baza: **PCN-123 "Tuberculoza la adult", ediția VI**, și Ordinul nr.429 din 21.11.2008 cu privire la modalitatea elaborării, aprobării și implementării protocoalelor clinice instituționale și a protocoalelor locului de lucru" de către grupul de lucru în componență:

Guțan Oleg – Șef IMSP CS Edineț;

Negrea Lilia – Șef adjunct pe probleme clinice;

Cara Cristina – Farmacist diriginte;

Lupu Angela – Medic de familie, Șef secție;

Grajdeanu Luminița– Medic de familie;

Morari Angela – Medic pediatru;

Protocolul a fost discutat și aprobat la ședința medicală instituțională pentru aprobarea PCI.

Data elaborării protocolului: Decembrie (Aprobat prin Ordinul directorului 67 din 26.12.2024)
în baza:

- **PCN-123 "Tuberculoza la adult", ediția VI**, Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.121 din 31.01.2024 Cu privire la aprobarea protocolului clinic național "Tuberculoza la adult", ediția VI,

A. INTRODUCERE

A.1. Diagnostic

Exemple de diagnostice clinice:

Tuberculoză pulmonară infiltrativă S₁-S₂ pe dreapta, faza evolutivă, confirmat bacteriologic (Xpert MTB/RIF, microscopia, cultura nr. 1234 11.02.2015), caz nou.

Tuberculoză pulmonară infiltrativă S₃-S₄ pe stânga, faza evolutivă, în cazul tuberculozei drogrezistente se va indica tipul rezistenței (nr. 4321 11.02.2015), rezultatul rezistenței în baza TSM (nr. 1231 12.09.08), caz nou.

A.2. Codul bolii (CIM 10): A15–A19; B90

A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor de AMP (medici de familie, asistentele medicului de familie);

A.4. Obiectivele protocolului:

1. Ameliorarea depistării timpurii a cazurilor de TB și debutul precoce al tratamentului specific.
2. Reducerea ratei de tuberculoză multidrogrezistentă.
3. Reducerea ratei cazurilor pierdute din supravegherea tratamentului antituberculos.
4. Reducerea cazurilor de recidive ale tuberculozei.
5. Reducerea ratei complicațiilor tuberculozei la pacienții supravegheați.
6. Reducerea cazurilor de deces prin progresarea tuberculozei.
7. Reducerea poverii tuberculozei printre persoanele care trăiesc cu HIV.
8. Micșorarea poverii HIV printre persoanele cu tuberculoză.

A.5. Data elaborării protocolului: 2009

A.6. Data ultimei actualizări a protocolului: 2023

A.7. Data următoarei revizuirii: 2028

A.8. Definițiile folosite în document

Dacă nu se specifică altfel, termenii definiți aici se aplică așa cum sunt utilizați în acest PCN. Ele pot avea semnificații diferite în alte contexte.

Aderența: Măsura în care comportamentul unei persoane (de exemplu, luarea de medicamente, urmarea unei anumite diete, schimbarea stilului de viață) corespunde cu recomandările lucrătorului medical.

Caz TB: apariția bolii TB la o persoană.

Caz nou: Episod nou înregistrat de TB la o persoană care nu a fost niciodată tratată pentru TB sau care a primit medicamente antituberculoase mai puțin de 1 lună.

Caz index TB (pacient index): Caz de tuberculoză nou depistat sau caz de recidivă, la o persoană de orice vârstă, într-o gospodărie anumită sau în alt spațiu comparabil, în care alte persoane puteau fi expuse MBT. Un caz index este cazul în jurul căruia este centrată examinarea contactilor (dar nu este neapărat cazul- sursă).

Caz sursă: Persoană cu TB activă care i-a infectat pe alții într-un spațiu nou. Acesta ar putea fi pacientul index sau o altă persoană care nu a fost identificată.

Cercetare operațională sau cercetare de implementare: În contextul acestui PCN, cercetare aplicată care urmărește dezvoltarea bazei de dovezi critice care să informeze adoptarea eficientă, susținută și integrată a intervențiilor în cadrul unui sistem de sănătate pentru a îmbunătăți sănătatea sau rezultatele tratamentului. O astfel de cercetare se ocupă de decalajul de cunoștințe dintre eficacitate, sustenabilitatea și practica curentă pentru a produce cele mai mari rezultate în controlul bolii.¹ Cercetarea operațională oferă, de asemenea, factorilor de decizie informații care să le permită să îmbunătățească performanța programelor lor de sănătate.

Contact: orice persoană care a fost expusă cazului index TB.

Contact intradomiciliar: Persoana care a partajat același spațiu de locuit închis cu cazul index timp de o noapte/mai multe nopți sau perioade frecvente/prelungite în timpul zilei, în ultimele 3 luni anterioare inițierii episodului curent de tratament.

Contact apropiat: Persoana care nu este de la domiciliu, dar care a partajat cu cazul index un spațiu închis, cum ar fi un loc de adunare socială, instituție de educație, instruire, odihnă sau facultate, pentru perioade îndelungate în timpul zilei în ultimele 3 luni anterioare inițierii episodului curent de tratament.

Depistarea activă a cazurilor (tuberculoză): Screening-ul și testarea inițiată de către lucrători medicali în comunități folosind echipe mobile, cu utilizarea radiografiei mobile și testelor moleculare rapide. Termenul este uneori folosit sinonim cu „screening sistematic”.

Depistarea pasivă a cazurilor: este ansamblul de măsuri luate în scop diagnostic TB, după ce pacientul se prezintă din proprie inițiativă la medic cu semne și simptome sugestive de boală, care le recunoaște ca fiind grave. Această abordare presupune îndeplinirea a 4 condiții: (1) persoana să prezinte semnele și simptomele de TB activă; (2) să se prezinte unei unități medicale adecvate; (3)

lucrătorul medical să evalueze corect dacă persoana îndeplinește criteriile pentru prezumția de TB; și (4) să aplice cu succes un algoritm diagnostic cu sensibilitate și specificitate adecvate.

Investigarea contactului: Identificarea sistematică a persoanelor, inclusiv a copiilor și adolescenților, cu TB activă și infecție TB nediagnosticată anterior, printre contactele unui pacient cu TB index din gospodărie și în medii comparabile în care are loc transmiterea. Constă în identificarea, evaluarea clinică și/sau testarea și furnizarea unui tratament adecvat pentru TB (pentru persoanele cu TB confirmată) sau tratament preventiv TB (pentru persoanele fără TB activă).

Infecție tuberculoasă (ITB): Stare de răspuns imun persistent la stimularea prin antigenele *Mycobacterium tuberculosis* fără nicio dovadă de TB activă manifestă clinic. Aceasta este denumită „infecție TB”, diferit de „TB activă”. Nu există un test standard de aur pentru identificarea directă a infecției cu *M. tuberculosis* la om. Majoritatea persoanelor infectate nu au semne sau simptome de TB, dar sunt expuse riscului de a dezvolta TB activă. Termenul „infecție TB latentă” a fost înlocuit cu termenul „infecție TB”.

Reacții adverse: orice reacție medicală nefavorabilă care poate apărea la o persoană cu TB în timpul tratamentului cu un produs farmaceutic, dar care nu are neapărat o relație cauzală cu tratamentul.

Reacții adverse grave: Reacțiile adverse care pot duce la deces sau pun viața în pericol, la spitalizare sau prelungirea spitalizării, la dizabilitate persistentă sau semnificativă sau la o anomalie congenitală. Sunt incluse reacțiile adverse grave care nu duc imediat la unul dintre aceste rezultate, dar care necesită o intervenție pentru a preveni apariția unui astfel de rezultat. Reacțiile adverse grave pot necesita o intervenție drastică, cum ar fi sistarea medicamentului suspectat de a fi cauzat reacția.

Gradul de evaluare, dezvoltare și evaluare a recomandărilor (GRADE): Sistem de evaluare a calității dovezilor și puterii recomandărilor. Această abordare este explicită, cuprinzătoare, transparentă și pragmatică.²

Locuri cu transmitere sporită a tuberculozei: Locuri cu o frecvență ridicată de persoane cu TB activă nedetectată sau nediagnosticată sau în care sunt prezenți persoane cu TB baciliferă și există un risc ridicat de transmitere a TB. Persoanele cu TB sunt cele mai contagioase atunci când sunt netratate sau tratate inadecvat. Răspândirea este crescută prin procedurile generatoare de aerosoli și prin prezența unor persoane foarte sensibile.

Managementul programatic al tratamentului preventiv al tuberculozei: Toate activitățile coordonate de către personalul medical public (privat) și de comunitate cu scopul extinderii tratamentului preventiv al tuberculozei la persoanele care au nevoie de el.

Model diferențiat de furnizare de servicii HIV: Abordare centrată pe persoană pentru a simplifica furnizarea de servicii HIV în cascadă în moduri care să servească mai bine nevoilor persoanelor care trăiesc cu HIV și să reducă sarcinile inutile asupra sistemului de sănătate.

Monitorizarea și gestionarea activă a siguranței medicamentelor antituberculoase (aDSM) este evaluarea clinică și de laborator activă și sistematică a pacienților aflați în tratament cu noi medicamente antituberculoase, noi regimuri de TB MDR sau regimuri de TB XDR pentru a detecta, gestiona și raporta toxicitățile suspectate sau confirmate ale medicamentelor.

Numărul necesar pentru screening: numărul de persoane care trebuie să fie supuse unui screening pentru a diagnostica o persoană cu TB activă.

Persoane care consumă droguri: Persoane care consumă substanțe psihoactive dăunătoare sau periculoase, care ar putea avea un impact negativ asupra sănătății, vieții sociale, resurselor sau situației legale.

Pneumonie severă: Tuse sau dificultăți de respirație plus cel puțin unul dintre următoarele:

- cianoză centrală sau saturație de oxigen <90% la pulsoximetrie;
- semne sugestive pentru insuficiență respiratorie (de exemplu, wheezing (respirație șuierătoare), erupție nazală, retragere toracică foarte severă);
- semne de pneumonie cu semne generale de pericol (incapacitatea de a bea, vărsături persistente, letargie sau inconștiență, convulsii, malnutriție severă).

Pacient TB: o persoană care este în îngrijire pentru boala TB.

Rezultatele tratamentului și recidiva: Categoriile pentru rezultatele tratamentului utilizate în acest PCN și termenul „recidiva” au fost aplicate conform definițiilor convenite pentru utilizarea programelor naționale de răspuns la TB.

Screening sistematic pentru tuberculoza activă: Identificarea sistematică a persoanelor cu risc de TB activă într-un grup țintă predeterminat prin evaluarea simptomelor și utilizarea testelor, examinărilor sau a altor proceduri care pot fi aplicate rapid. Pentru cei care se testează pozitiv, diagnosticul trebuie stabilit prin unul sau mai multe teste diagnostice și evaluări clinice suplimentare. Acest termen este uneori folosit interschimbabil cu „depistarea activă a cazurilor de tuberculoză”. Trebuie să fie diferențiat de testarea infecției TB (cu TCT sau IGRA).

Tuberculoză (TB): stare de boală cauzată de *Mycobacterium tuberculosis*. În acest PCN, este denumită în mod obișnuit „TB activă” pentru a o deosebi de „infecția TB”.

Tuberculoză pulmonară (TBP) (clasificare): Orice caz confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic de TB care implică parenchimul pulmonar sau arborele traheobronșic. TB miliară este clasificată ca TBP deoarece există leziuni la nivelul plămânilor. O persoană cu TBP și TB extrapulmonară trebuie clasificată ca având TBP.

Tuberculoza pulmonară extinsă (sau avansată): prezența cavităților bilaterale sau leziuni parenchimotoase în 3 și mai multe segmente la radiografia cutiei toracice.

Tuberculoză extrapulmonară (TB EP) (clasificare): Orice caz confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic de TB care implică alte organe decât plămânii (de exemplu, pleura, ganglionii limfatici periferici, abdomen, tractul genito-urinar, piele, articulații și oase, meninge).³

Tuberculoză extrapulmonară severă: Prezența TB miliare, meningitei tuberculoase, TB osteoarticulare sau TB pericardică.

Tuberculoză prezumtivă: Persoană care prezintă simptome sau semne sugestive de tuberculoză.

Tuberculoză confirmată bacteriologic: TB diagnosticată într-o probă biologică printr-un test rapid aprobat de OMS, cum ar fi Xpert® MTB/RIF/Ultra, sau LF-LAM, frotiu microscopic sau cultură.

Tuberculoză cu rezistență extinsă la medicamente (TB XDR):⁴

- TB pre-XDR: TB cauzată de tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* care corespund definiției TB multidrogrezistentă (TB MDR) sau TB rezistentă la Rifampicinum* (TB RR) și care sunt, de asemenea, rezistente și la orice fluorochinolonă.⁵
- TB XDR: TB cauzată de tulpini de *M. tuberculosis* care corespund definiției TB MDR/RR și care sunt, de asemenea, rezistente și la orice fluorochinolonă și la cel puțin un medicament suplimentar din Grupa A.

Tuberculoză multidrogrezistentă (TB MDR): TB cauzată de tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* care sunt rezistente cel puțin la Rifampicinum* și la Isoniazidum*.

Tuberculoză rezistentă la Rifampicinum* (TB RR): TB cauzată de tulpinile *Mycobacterium tuberculosis* rezistente la Rifampicinum*. Aceste tulpini pot fi sensibile sau rezistente la Isoniazidum* (TB MDR) sau rezistente la alte medicamente antituberculoase de linia întâi sau a doua. În acest PCN și în alte ghiduri, cazurile de TB MDR și TB RR sunt grupate ca TB MDR/RR și sunt eligibile pentru tratament cu un regim pentru TB MDR.

Tuberculoză sensibilă la Rifampicinum*, rezistentă la Isoniazidum*: TB cauzată de tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* rezistente la Isoniazidum* și sensibile la Rifampicinum*.

Test cutanat la tuberculină (TCT): Injectarea intradermică a unei combinații de antigene micobacteriene care provoacă un răspuns imun (hipersensibilitate de tip întârziat), reprezentată de indurație, care poate fi măsurată în milimetri. TCT este utilizat pentru a diagnostica infecția TB.

Test de eliberare a interferonului gamma (testul IGRA): Test de sânge care este utilizat pentru diagnosticul infecției cu *Mycobacterium tuberculosis* prin măsurarea răspunsului imun al organismului la micobacteriile TB.

Testarea sensibilității la medicamente (TSM): testare *in vitro* folosind fie metode molecular-genetice pentru a detecta mutațiile care conferă rezistență, fie metode fenotipice pentru a determina sensibilitatea la un medicament.⁶

Caz tratat anterior: Persoanele care au primit medicamente antituberculoase anterior 1 lună sau o perioadă mai lungă. Este posibil ca persoanele tratate anterior au administrat un regim de primă linie pentru tuberculoza sensibilă la medicamente sau un regim de linia a doua pentru formele rezistente la medicamente.

Tratamentul preventiv al tuberculozei (TPT): Tratament oferit persoanelor considerate cu risc sporit de apariție a TB active pentru a reduce acest risc. Denumit și „tratamentul infecției TB” sau „tratamentul preventiv al TB”.

A.9. Informația epidemiologică.

În fiecare an, 10 milioane de oameni se îmbolnăvesc de tuberculoză. În pofida faptului că TB este o boală care poate fi prevenită și vindecată, 1,5 milioane de oameni decedează din cauza tuberculozei în fiecare an, ceea ce o face unul dintre cei mai importanți ucigași infecțioși din lume. TB este cauza principală de deces a persoanelor care trăiesc cu HIV și, de asemenea, are o contribuție majoră la formarea rezistenței la antimicrobiene. Prin eforturile globale de a pune capăt tuberculozei 74 de milioane de vieți au fost salvate din 2000.

Tuberculoza reprezintă una dintre problemele prioritare de sănătate publică, iar prevenirea și controlul acesteia constituie obiective strategice de interes național. Începând cu anii 2000, Republica Moldova a implementat cu succes o serie de politici și măsuri care vizează prevenirea și îngrijirea tuberculozei și implicarea constantă a asistenței medicale primare în depistarea oportună

și tratamentul direct observat (DOT/VST). Este asigurat acces universal la diagnosticul și tratamentul tuberculozei de calitate pentru toate persoanele cu o acoperire geografică completă.

Impactul sever al COVID-19 din ultimii 3 ani a fost extrem de provocator la nivel global. Perturbările cauzate de pandemie au scăzut numărul de persoane diagnosticate și tratate de TB, au afectat drepturile persoanelor cu TB, au dus la creșterea mortalității cauzate de TB. Progresele înregistrate în prevenirea și managementul cazurilor tuberculozei în Republica Moldova au fost profund afectate de pandemia COVID-19. Cel mai dramatic a fost afectată depistarea cazurilor de tuberculoză, fiind legată atât de disponibilitatea resurselor în sistemul de sănătate, cât și accesarea serviciilor din partea populației. În Republica Moldova în anul 2020 s-a constatat o reducere cu 38,7% a numărului cazurilor noi și recidive TB depistate comparativ cu anul 2019, iar în anii 2021 și 2022, datorită eforturilor comune de control al TB, numărul de cazuri diagnosticate cu TB a crescut. Incidența cazurilor noi și recidive de tuberculoză în anul 2022 a constituit 68.9 la 100 mii populație (2122 cazuri); în 2021 - 67,1 la 100 mii populație (2068 cazuri), în anul 2020 a constituit 56.7 la 100 mii populație (1759 cazuri).

O provocare pentru un control eficient al tuberculozei este asocierea tuberculozei cu infecția HIV. Ponderea co-infecției TB/HIV printre cazurile noi și recidive TB în anul 2022 a constituit 11,1% (235 cazuri), în anul 2021 a fost 10,4% (215 cazuri), în comparație cu anul 2020 – 12,5% (219 cazuri).

Mortalitatea prin TB pentru anul 2022 a constituit 6,7 la 100.000 populație (205 cazuri), în 2021 - 6,4 la 100 mii populație (199 cazuri), comparativ cu anul 2020 – 6,7 la 100 mii populație (209 cazuri).

Rata succesului tratamentului pentru cohorta anului 2021 a cazurilor noi de TB pulmonară sensibilă, bacteriologic confirmată este de 79,3%. Pentru anul 2020 rata de succes a constituit 81,4%. Rata succesului tratamentului cazurilor noi TB MDR pentru cohorta 2020 constituie 75,4%, pentru cohorta TB MDR din anul 2019 – 79,3%.

Programul național de răspuns la tuberculoză pentru anii 2022-2025 (PNRT) aprobat prin Hotărârea Guvernului RM nr.107 din 23.02.2022 este un document de politici, pe termen mediu și cuprinde prioritățile Guvernului, orientate spre aplicarea strategiilor inovative întru reducerea poverii tuberculozei în Republica Moldova. Programul a fost elaborat în conformitate cu prevederile Legii ocrotirii sănătății nr. 411/1995, Legii nr. 10/2009 privind supravegherea de stat a sănătății publice, Legii nr.153/2008 cu privire la controlul și profilaxia tuberculozei, Planului național de acțiuni în domeniul drepturilor omului pentru anii 2018–2022 aprobat prin Hotărârea Parlamentului nr. 89/2018, Strategiei Organizației Mondiale a Sănătății „End TB” pentru anii 2015-2035, precum și cu prevederile altor documente naționale și internaționale în domeniu. Scopul Programului este reducerea poverii tuberculozei ca problemă de sănătate publică în Republica Moldova. Obiectivul general al Programului este reducerea poverii tuberculozei în Republica Moldova prin reducerea mortalității cu 75%, a incidenței cu 50%.

B. PARTEA GENERALĂ

Nivelul de asistență medicală primară

Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxie		
1.1. Profilaxia nespecifică (de igienă personală și în societate)	Prevenirea infectării cu MBT a persoanelor sănătoase. Prevenirea evoluției spre TB activă a persoanelor infectate cu MBT. Reducerea semnificativă a probabilității dezvoltării tuberculozei. Limitarea contactului persoanelor bolnave de TB activă (îndeosebi eliminatorii de bacili) cu persoanele sănătoase, acasă și la serviciu pe perioada eliminării de bacili.	Obligatoriu/ Standard: • Supravegherea persoanelor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză și examinarea lor (caseta 10). • Identificarea tuturor contactilor și referirea acestora pentru investigare în vederea excluderii TB. • Supravegherea contactilor în jurul bolnavului de TB (caseta 3). • Lucrul în focarele de tuberculoză (casetele 5-6; tabelul 1-2). • Colaborarea cu rețeaua lucrătorilor sociali pentru asigurarea cu serviciu a păturilor vulnerabile. • Respectarea controlului infecției TB (casetele 7-8). Se recomandă: • Implicarea comunității și a autorităților publice locale în activități de informare a populației despre tuberculoză (caseta 1). • Promovarea alimentației raționale și a modului sănătos de viață, recomandări privind ameliorarea condițiilor de trai. • Consilierea privind: reducerea consumului abuziv de alcool, consumului de tutun și droguri în rândul familiilor afectate de TB. • Implicarea membrilor societății (membrii familiei, vecini, reprezentanți ai cultelor, lucrători sociali și ai primăriilor, ONG-lor locale etc.) în măsurile de prevenire a TB. • Tratamentul maladiilor cronice concomitente.
2. Depistare		
2.1. Depistarea activă (screening-ul sistematic)	Permite depistarea precoce.	Obligatoriu/ Standard: • Formarea grupelor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (casetele 9-12) • Examinarea persoanelor din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (casetele 10-11). • Anamneza (caseta 13). • Examenul obiectiv (caseta 14).

		• TCT sau IGRA pentru testarea la infecția TB la persoanele din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză. • Examenul radiologic la persoanele din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză OCT. • Referirea pentru consultație la medicul specialist FP. Se recomandă: • Implicarea în activități de depistare a tuberculozei a comunității (lucrători sociali, autoritatea publică locală etc.).
2.2. Depistarea pasivă (screening-ul simptomaticelor)	Examinarea persoanelor suspecte la TB contribuie la depistarea precoce și la reducerea numărului de cazuri cu forme extinse.	Obligatoriu/ Standard: • Identificarea persoanelor simptomatice în momentul adresării la lucrătorul medical (caseta 9). • Depistarea persoanelor cu suspecție la TB din rândul simptomaticilor (caseta 9). • Anamneza (caseta 13). • Examenul obiectiv (caseta 14). • Examenul paraclinic (tabelul 5). • Hemoleucograma. • Examenul radiologic OCT. • Informarea și testarea la marcherii HIV. • Examenul materialului biologic la MBT (casta 15, tabelele 13-14). • Referirea pentru consultație la medicul specialist FP. • Respectarea controlului infecției TB.
3. Tratament		
3.1. Tratamentul antituberculos medicamentos	Tratamentul antituberculos medicamentos se indică cu scopul de a: • preveni transmiterea TB altor persoane; • vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții; • preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase; • preveni complicațiile; • preveni decesele cauzate de progresarea tuberculozei;	Obligatoriu/ Standard: • Respectarea schemei și a regimului de tratament indicat de către FP (casetele 16-41; tabelele 6-16). • Monitorizarea tratamentului antituberculos (casetele 26-27; tabel 9,12,13. • Administrarea tratamentului antituberculos sub observare directă (DOT) sau susținut video (VST), cu respectarea strictă a indicațiilor FP-ului. • Completarea formularului cu indicarea zilnică a medicamentelor administrate. • Depistarea, monitorizarea reacțiilor adverse și raportarea acestora către secția de „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență” AMDM și FP-ului .

	• preveni dezvoltarea recidivelor.	• Depistarea și raportarea FP-ului a cazurilor de întrerupere a tratamentului și consilierea pacientului în vederea reîntoarcerii imediate în tratament. • Respectarea controlului infecției TB. • Completarea documentației medicale (caseta 46). Se recomandă: • Tratament simptomatic.
3.2.Tratamentul nemedicamentos	Asigurarea aderenței la tratament.	Se recomandă: • Excluderea sau reducerea intensității factorilor de risc. • Consilierea și instruirea pacientului TB, instruirea membrilor familiei prin programe educaționale. • Motivarea pacientului cu TB (acordarea stimulentei, a suportului social etc.). • Consilierea psihologică. • Implicarea comunității (lucrători sociali, autoritatea publică locală etc.) în scopul asigurării aderenței la tratament.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritmul de diagnostic al TB.

Factori de risc

Factorii de risc TB se împart în 2 categorii mari:

- Factori de risc crescut de infectare cu MBT;
- Factori de risc crescut de progresare a infecției tuberculoase spre boala TB.



Factorii de risc crescut de infectare cu MBT includ:

- Contacte intradomiciliare și apropiate cunoscute cu o persoană cu TB activă;
- Persoanele aflate în instituțiile cu risc sporit de infectare cu TB, cum ar fi:
 - spitalele specializate TB,
 - centre de găzduire temporară,
 - locuri de detenție,
 - centre de plasament.

Factorii de risc crescut de progresare a infecției tuberculoase spre boala TB:

- Imunodeficiență de diferite etiologii, inclusiv cea provocată de infecția HIV.
- Infectarea recentă cu *M. tuberculosis* (în ultimii 2 ani.
- Antecedente de TB activă netratată sau tratată necorespunzător, inclusiv, modificări fibroase pe radiografia toracică, coerente cu boala TB anterioară.
- Tratatamentul cu medicamente imunosupresoare, cum ar fi: inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α), corticosteroizi sistemici echivalenți cu/mai mare de 15 mg de Prednisolonum pe zi sau terapia medicamentoasă imunosupresivă după transplant de organe.
- Maladiile cu impact imunosupresiv.
- Masa corporală mai mică de 90% din masa corporală normală.
- Abuz de alcool și/sau utilizarea drogurilor, fumatul.
- Factorii sociali



INDICATORI CLINICI

TB P

- tusea cel puțin 2-3 săptămâni,
- dispneea progresivă,
- expectorația sputei,
- hemoptizia, hemoragia pulmonară,
- inapetența,
- transpirațiile nocturne,
- febra,
- scăderea ponderală.

TB EP

- scăderea ponderală,
- febra,
- transpirațiile nocturne,
- alte simptome ce depind de organul afectat.

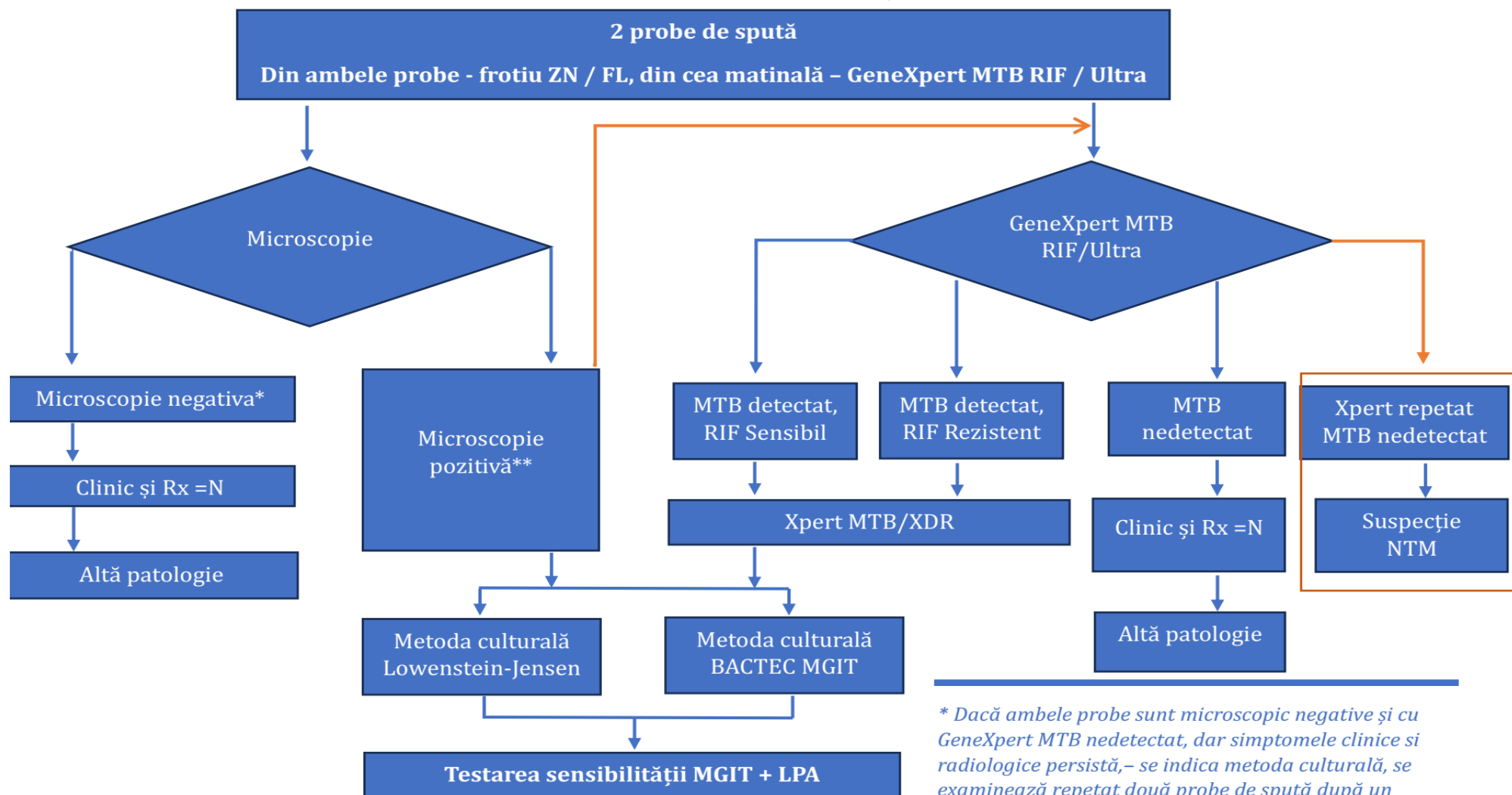
În cazul suspjecției TB EP pacientul necesită consultul medicului specialist respectiv.

Criteriile diagnostice și investigații
• Examenul obiectiv. • Hemoleucograma. • Consilierea și testarea la markerii HIV. • Examinarea materialului patologic la MBT (XpertMTB/RIF sau XpertMTB/RIF Ultra, microscopia; metoda culturală). • Examen radiologic OCT sau/și al altor organe (în cazul TB EP). • În cazul statutului HIV pozitiv anterior cunoscut - metode rapide de diagnostic al TB
Investigații clinice suplimentare
Tuberculoza pulmonară: • FBSD. • TS digitală; HRCT OCT. Tuberculoza extrapulmonară: • USG: OA, sistemul urogenital, OBM. • TS digitală și HRCT organelor interne, coloanei vertebrale, articulațiilor (în cazul TB EP). • USG, IRM.



Diagnostic diferențial
În TB P - cu: • pneumonie; • cancer pulmonar și metastazele pulmonare; • patologia organelor mediastinului; • maladii pulmonare supurative (abces pulmonar, gangrena pulmonară); • bronșectazii; • procese pulmonare diseminate, pneumopatiile interstițiale difuze, sarcoidoza În cazul suspjecției TB EP – cu: • pleurezie netuberculoasă; • maladii netuberculoase ale sistemului locomotor; • maladii netuberculoase ale tractului digestiv; • maladii netuberculoase ale sistemului genito-urinar; • maladii netuberculoase ale țesutului cutanat; • meningitele netuberculoase (bacteriene, virale); • maladii netuberculoase ale ochilor.

C.1.2. Algoritmul examinării microbiologice cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei



* Dacă ambele probe sunt microscopic negative și cu GeneXpert MTB nedetectat, dar simptomele clinice și radiologice persistă, – se indică metoda culturală, se examinează repetat două probe de spută după un interval de 2-3 săptămâni.

** Dacă microscopic prima probă este negativă și a doua probă GeneXpert MTB detectat "urme" – se montează GeneXpert MTB RIF/Ultra și din prima probă.

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Profilaxia tuberculozei

Caseta 1. Direcțiile profilaxiei TB:

- Măsurile de prevenire și de combatere a TB se aplică în complex, pentru întreruperea lanțului transmiterii infecției de la bolnavii cu forme contagioase de TB la populația sănătoasă.
- Bolnavii cu tuberculoză, care sunt sursă de infecție, vor fi tratați cât mai precoce.
- Pentru persoanele care au contractat infecția și care prezintă un risc crescut de îmbolnăvire prin TB tratamentul preventiv contribuie la protejarea lor.
- Ansamblul măsurilor profilactice include, de asemenea, ventilarea încăperilor, limitarea contactului cu bolnavul TB eliminator de bacili în spații închise, măsuri de protecție respiratorie personală etc.
- Profilaxia TB se realizează pe câteva căi, care nu se exclud, ci sunt complementare: profilaxia nespecifică (de igienă personală și în societate), profilaxia specifică (tratamentul preventiv al tuberculozei (TPT)).

Mesaje cheie

- Prevenirea TB este o componentă critică a eforturilor globale de control al TB.
- OMS recomandă TPT pentru a scădea riscul de progresie de la infecția TB la TB activă.
- Grupurile țintă pentru TPT includ persoane cu o probabilitate crescută de expunere la infecție TB și cei cu un risc crescut de progresie la TB activă după infecția cu TB.
- Sunt recomandate regimurile scurte TPT, prietenoase pentru copii. Recomandările pentru adolescenți sunt similare cu cele pentru adulți.
- Alegerea regimurilor TPT depinde de statutul HIV și TARV și disponibilitatea schemelor TPT adecvate.
- Prevenirea și controlul infecției TB sunt deosebit de importante în instituțiile medicale și constă în controlul administrativ și de mediu și protecție respiratorie.

C.2.1.1 Profilaxia nespecifică

C.2.1.1.1 Măsuri profilactice în societate

Caseta 2. Principiile măsurilor profilactice TB în societate:

- Realizarea măsurilor de reducere a consumului abuziv de alcool, droguri, tutun și a altor deprinderi vicioase în rândul familiilor afectate de TB și societate.
- Promovarea modului sănătos de viață.
- Colaborarea cu rețeaua lucrătorilor sociali pentru acordarea de servicii persoanelor în dificultate.
- Implicarea membrilor societății (membrii familiei, vecini, reprezentanți ai cultelor, lucrători sociali și ai primăriilor, ONG-uri locale etc.) în măsurile de prevenire a TB.
- Implicarea comunității și a autorităților publice locale în acțiuni de informare a populației.
- Implicarea comunității și a autorităților publice locale, ONG în acțiuni de suport social pentru păturile vulnerabile ale populației.

C.2.1.1.2 Măsurile de profilaxie personală

Caseta 3. Obiectivele profilaxiei personale în TB:

- A preveni infectarea cu MBT a persoanelor sănătoase.
- A preveni evoluția infecției TB spre boală TB.
- A limita contactul persoanelor bolnave de TB activă (îndeosebi eliminatorii de bacili) cu oamenii sănătoși, acasă, instituție educaționale și la serviciu, prin realizarea măsurilor profilactice în societate, a măsurilor antiepidemice și curative în focarele de infecție TB.

Caseta 4. Tactica referitoare la contactii cu pacienții de TB.

Persoana contactă - orice persoană care a fost expusă cazului index TB.

Caz index TB (pacient index) - caz de tuberculoză nou depistat sau caz de recidivă, la o persoană de orice vârstă, într-o gospodărie anumită sau în alt spațiu comparabil, în care alte persoane puteau fi expuse MBT. Un caz index este cazul în jurul căruia este centrată examinarea contactilor (dar nu este neapărat cazul- sursă).

Informațiile suplimentare obținute de la pacientul index trebuie să includă o descriere a domiciliului lor și a altor locuri în care s-ar fi putut produce transmiterea infecției TB. Informația esențială pentru a determina riscul potențial reprezentat de cazul index include:

- ✓ rezultatele frotiurilor de spută sau ale altor examinări microbiologice;
- ✓ caracteristicile radiologice ale bolii;
- ✓ gravitatea, tipul și durata simptomelor (în special, tusea);
- ✓ prezența unor factori de risc pentru rezistența la medicamente;
- ✓ cunoscuta sau presupusa infecție HIV;
- ✓ locul în care a avut loc expunerea.

Contactul poate fi:

Contact intradomiciliar - o persoană care a partajat același spațiu de locuit închis cu cazul index timp de o noapte/mai multe nopți sau perioade frecvente/prelungite în timpul zilei, în ultimele 3 luni anterioare inițierii episodului curent de tratament.

Contact apropiat - o persoană care nu este de la domiciliu, dar care a partajat cu cazul index un spațiu închis, cum ar fi un loc de adunare socială, instituție de educație, instruire, odihnă sau facultate, pentru perioade îndelungate în timpul zilei în ultimele 3 luni anterioare inițierii episodului curent de tratament.

Examinarea contactilor este un proces sistematic, destinat depistării cazurilor TB nediagnosticate anterior în rândul persoanelor contacte cazului index.

Examinarea persoanelor contacte ajută la identificarea persoanelor cu TB nediagnosticată, reducând astfel inoportunitatea inițierii tratamentului și transmiterea ulterioară a TB. De asemenea, este esențială pentru prevenirea tuberculozei prin îmbunătățirea accesului la TPT pentru persoanele contacte.

Pași cheie în examinarea contactilor

Următorii pași în examinarea contactilor sunt importanți (nu neapărat în ordinea enumerată):

- Revizuiți informațiile disponibile despre pacientul index.
- Evaluați durata și gradul de infecțiozitate a pacientului index pentru a identifica persoanele contacte.
- Consiliați pacientul index și enumerați persoanele contacte intradomiciliare și apropiate.
- Elaborați un plan pentru examinarea persoanelor contacte în consultare cu pacientul index sau cu părintele sau tutorele acestuia.
- Luați în considerare alte persoane contacte pentru examinare.
- Efectuați vizite la domiciliu sau invitați persoanele contacte la instituție medicală pentru depistarea infecției TB sau a TB active.
- Efectuați o evaluare clinică a persoanelor contacte și trimiteți-le pentru testare pentru infecția TB sau TB activă și pentru testarea la HIV, după caz.

• Oferiți tratament pentru TB activă sau TPT conform eligibilității și oferiți sprijin continuu până la finalizarea tratamentului. • Verificați caracterul complet al examinării contactilor și încercați să găsiți persoanele contacte care lipsesc și să completați informațiile lipsă. • Asigurați înregistrarea și raportarea sistematică a întregului proces de examinare a persoanelor contacte.	
Identificarea și prioritizarea	Evaluarea clinică
Recomandările privind examinarea persoanelor contacte și testarea la HIV • În localitățile cu prevalența înaltă HIV toți persoanele din contact intradomiciliar sau apropiat vor fi consiliați și testați la HIV (<i>recomandare puternică, certitudine foarte mică a dovezilor</i>). • În localitățile cu prevalența mică HIV, tuturor persoanelor din contact intradomiciliar sau apropiat cu persoanele cu TB care au simptome compatibile cu boala TB li se poate oferi consiliere și testare pentru HIV ca parte a evaluării lor clinice (<i>recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor</i>). • Atunci când cazul index este o persoană care trăiește cu HIV, este recomandată testarea la HIV a tuturor persoanelor din contact intradomiciliar sau apropiat (<i>recomandare puternică, certitudine foarte mică a dovezilor</i>). Notă: • Persoanele care trăiesc cu HIV, care au contactat cu bolnavi TB și la care, după o evaluare clinică adecvată, s-a exclus TB activă, trebuie tratați pentru infecția tuberculoasă.	
Confidențialitatea și consimțământul. Păstrarea confidențialității în timpul examinării persoanelor contacte este o provocare din cauza relațiilor sociale dintre și în rândul cazurilor index și a contactilor lor. Este necesară o examinare adecvată pentru a proteja inviolabilitatea vieții private, confidențialitatea și drepturile omului tuturor persoanelor care participă la examinarea contactilor, precum și pentru a preveni stigmatizarea și discriminarea. Toate persoanele trebuie tratate cu respect și confidențialitatea trebuie păstrată.	
Determinarea perioadei contagioase. • 3 luni anterioare inițierii tratamentului. • În cazuri grave - mai mult de 1 an.	
Perioada contagioasă este considerată închisă după următoarele criterii: • tratament eficient (demonstrat prin rezultatele microscopiei directe) mai mult de 2 săptămâni; • diminuarea simptomelor; • răspuns microbiologic.	
Persoanele contacte cu prioritate pentru examinare. Evaluarea clinică a contactilor intradomiciliari și a contactilor apropiați cu pacienți cu TB activă trebuie să se realizeze în baza riscului de a avea sau dezvolta TB activă sau pentru potențialele consecințe ale bolii, dacă aceasta se va dezvolta. Prioritatea se acordă următorilor contacti: • Persoanelor de orice vârstă cu simptome sugestive de TB; • Persoanelor cu afecțiuni cunoscute sau suspectate imunodeficitare (în special, cei care traiesc cu HIV); • Persoanelor din contact cu anumite cazuri index cu TB MDR sau TB XDR (confirmată sau suspectată).	
Factorii de risc major de infectare cu <i>M. tuberculosis</i>. Factorii de risc major de progresare a infecției tuberculoase spre TB activă. Vezi factorii de risc mai sus (C 1.1. Algoritm de diagnostic al TB).	

C.2.2.3. Măsurile aplicate în focarul de TB

Caseta 5. Noțiuni generale despre focarul de TB

Focar de tuberculoză – locul în care se află sursa de *M. tuberculosis* (persoana sau animalul bolnav de TB), de asemenea, incluzând și persoanele din arealul respectiv, în acele limite de spațiu, în care este posibilă apariția cazurilor noi de infectare și îmbolnăvire.

Tabelul 1. Clasificarea focarelor de TB

I grup	Bolnav cu eliminare de bacili confirmată, precum și: ✓ prezența în anturaj a copiilor și/sau a gravidelor; ✓ condiții sanitaro-igienice precare (spațiu locativ necorespunzător normelor sanitare, cămine, aziluri, orfelinate, spitale și instituții de tip închis) și/sau nerespectarea prescrierilor; ✓ PTH cu tuberculoză evolutivă; ✓ bolnavul cu statut microbiologic necunoscut la care diagnosticul de TB a fost stabilit post-mortem.
II grup	Bolnav cu eliminare de bacili confirmată, în caz de: ✓ lipsă a copiilor și gravidelor; ✓ condiții sanitaro-igienice satisfăcătoare și/sau respectarea prescrierilor; ✓ bolnav cu proces pulmonar distructiv fără eliminare de bacili; ✓ bolnav cu tuberculoză evolutivă fără eliminare de bacili confirmată, referit la contingentul periclitat.
III grup	• Bolnavii cu tuberculoză evolutivă, cu orice localizare, care nu pot fi referiți la primele două grupe. • Tuberculoză la animalele din gospodărie.

Caseta 6. Ancheta epidemiologică. Etape, măsuri antiepidemice.

În focarele din toate cele 3 grupe se efectuează anchetarea epidemiologică primară și elaborarea planului de asanare.

Ancheta epidemiologică (AE) – complex de acțiuni menite să stabilească timpul debutului bolii, să determine sursa de infecție, arealul focarului și cercul contactilor posibili, depistarea precoce a cazurilor secundare de îmbolnăvire sau infectare din focar. Efectuarea AE este acțiunea epidemiologică cea mai importantă în focarul de tuberculoză, care are ca scop oprirea transmiterii infecției prin reducerea intervalului dintre depistarea unor cazuri de îmbolnăvire și aplicarea tratamentului antituberculos.

AE este un act colectiv, la care participă medicul ftiziopneumolog, medicul de familie, medicul epidemiolog, care se efectuează la fiecare caz de tuberculoză evolutivă, indiferent de localizarea procesului patologic, deoarece în anturajul lor pot exista bolnavi necunoscuți.

Drept metodologie se utilizează date anamnestice și investigații complexe pentru a stabili arealul focarului, existența altor cazuri de infecție sau de îmbolnăvire în focar, filiațiunea și cronologia acestora.

Anchetă ascendentă – ancheta ce vizează depistarea sursei care a infectat sau a îmbolnăvit o persoană.

Ancheta descendentă – cea care urmărește identificarea persoanelor infectate sau îmbolnăvite de o anumită sursă.

Etapete anchetei epidemiologice:

Stabilirea diagnosticului de tuberculoză activă care determină declanșarea AE (drept bază va servi recepționarea fișei de „Declarație urgentă despre depistarea bolilor infecțioase, intoxicațiilor

și toxiinfecțiilor alimentare și profesionale acute, a reacțiilor adverse la administrarea preparatelor imunobiologice”, formular 058/e despre depistarea bolnavului cu tuberculoză evolutivă).

Stabilirea intervalului probabil în care s-a produs infectarea sau îmbolnăvirea.

Întocmirea listelor nominale cu persoanele care au venit în contact și cu cel care motivează AE. Această listă reflectă zona pe care se întinde ancheta. În funcție de legătura cu bolnavul, contactii sunt: membrii familiei, colegii din instituțiile educaționale, persoanele întâlnite ocazional etc.

Examinarea tuturor persoanelor înscrise pe lista contactilor, care vor fi investigate în funcție de vârstă: copiii vor fi testați prin IDR, iar adulții vor fi examinați radiologic.

Evaluarea rezultatelor examenelor efectuate și formularea concluziilor referitoare la sursă și la cei ce au fost secundar infectați sau îmbolnăviți.

Ultima etapă constă în supunerea la tratamentul specific al sursei – bolnavului TB, administrarea profilaxiei medicamentoase contactilor.

Măsuri care se impun în focarul de TB:

- ✓ lichidarea focarului de infecție prin instituirea tratamentului antituberculos cât mai precoce;
- ✓ examinarea contactilor;
- ✓ diagnosticarea și tratarea tuturor cazurilor de TB depistate prin AE;
- ✓ administrarea TPT;
- ✓ oferirea informațiilor de rigoare bolnavului și contactilor, membrilor familiei/gospodăriei prin discuții, broșuri, pliante.

Focarele se scot de la evidența Centrelor de Sănătate Publică teritoriale din cadrul ANSP: grupa 1 - peste 12 luni (în caz de polirezistență, TB MDR și TB XDR – peste 24 de luni), grupa 2 - peste 6 luni și grupa 3 - peste 6 luni după:

- ✓ vindecarea bolnavului sau tratamentul încheiat;
- ✓ plecarea bolnavului cu traiul permanent pe alt teritoriu administrativ;
- ✓ decesul bolnavului.

Supravegherea medicală a contactilor:

Supravegherea medicală a contactilor se efectuează pe toată perioada tratamentului și după vindecarea, încheierea tratamentului, decesul sau plecarea definitivă a bolnavului din focar, timp de 12 luni (în caz de polirezistență, TB MDR și TB XDR – timp de 24 de luni), 6 și respectiv 3 luni, în funcție de grupa focarului.

Caseta 7. Controlul infecției TB.

Prevenirea și controlul tuberculozei constă dintr-o combinație de măsuri menite să reducă la minimum riscul de transmiterea *M. tuberculosis* în rândul populației.

Programul de control al infecției tuberculoase se bazează ierarhic pe măsurile de control al infecției: administrativ, de mediu și protecția respiratorie, care reduc și previn riscul de transmitere și expunere la *M. tuberculosis*.

Fiecare nivel funcționează în diferite direcții în procesul de transmitere a infecției:

- ✓ controlul administrativ reduce riscul de expunere la infecție a personalului medical și a pacienților prin intermediul politicilor și al bunelor practici;
- ✓ controlul de mediu sau ingineresc reduce concentrația particulelor infecțioase în aer, în spațiile unde este posibilă contaminarea aerului;
- ✓ protecția respiratorie protejează personalul medical, în spațiile unde concentrația particulelor infecțioase nu poate fi redusă în mod adecvat, prin intermediul controlului administrativ și de mediu.

Control administrativ:

- Trierea persoanelor cu semne și simptome TB, sau cu TB activă, este recomandată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali (inclusiv lucrătorii din domeniul sănătății comunitare), persoanele care vizitează unitățile medicale sau alte persoane

în zone cu un risc ridicat de transmisie (*recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).

- Se recomandă separarea/izolarea respiratorie a persoanelor cu tuberculoza infecțioasă presupusă sau demonstrată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali sau alte persoane care vizitează unitățile medicale (*recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).
- Se recomandă inițierea rapidă a tratamentului eficient al tuberculozei la persoanele cu boală TB, pentru a reduce transmiterea *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu un risc ridicat de transmitere (*recomandare puternică bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).
- Igiena respiratorie (inclusiv eticheta tusei) la persoanele cu TB prezumată sau confirmată este recomandată pentru a reduce transmiterea de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere (*recomandare fermă bazată pe certitudine scăzută în estimările efectelor*).

Control de mediu:

- Sistemele de lămpi ultraviolete germicide (GUV) sunt recomandate pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere (*recomandare condiționată bazată pe certitudine moderată în estimările efectelor*).
- Sistemele de ventilație (inclusiv modul natural, mixt, ventilație mecanică și aer recirculat prin filtre de aer cu particule de înaltă eficiență [HEPA]) sunt recomandate pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane din zone cu un risc ridicat de transmisie (*recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).

Protecție respiratorie:

În cadrul unui program de protecție respiratorie, se recomandă respiratoare cu particule pentru a reduce transmisia de *M. tuberculosis* către lucrătorii medicali, persoanele care frecventează unitățile medicale sau alte persoane în zone cu risc ridicat de transmitere (*recomandare condiționată bazată pe o certitudine foarte scăzută în estimările efectelor*).

Notă. Despre controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente a se vedea în ghidul „Controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente”.

Caseta 8. Controlul infecției TB în comunitate.

Măsurile administrative:

- În cadrul evaluării domiciliului unui pacient cu TB trebuie colectate informații privind numărul de persoane care trăiesc în locuință, numărul de camere etc.
- Testarea la HIV a membrilor familiei este foarte importantă. Membrii familiei care sunt HIV pozitivi și care îngrijesc pacienții cu TB MDR infecțioasă se expun unui risc înalt de îmbolnăvire. Acest fapt trebuie evitat prin informare, prin educare referitoare la măsurile de protecție respiratorie personală.
- Când mamele cu TB infecțioasă sunt cu copiii lor, acest timp comun trebuie petrecut în zone bine ventilate sau în aer liber. Mama trebuie să utilizeze o mască de protecție în timp ce vizitează copilul până în momentul când frotiurile sputei vor deveni negative. În cazul când mama este baciliferă, îngrijirea copilului trebuie să se facă de către alți membri ai familiei, dacă este posibil.
- Informați pacientul despre transmiterea TB, despre măsurile de precauție respiratorie etc.

Măsurile de mediu:

- În mod ideal, bolnavul trebuie să stea într-o cameră separată de ceilalți membri ai familiei.

• Spațiile comune trebuie să fie bine ventilate (deseori prin menținerea ferestrelor/ușilor deschise tot timpul).
Măsuri de protecție respiratorie:
• În cazul în care cultura este pozitivă, pacientul trebuie să poarte o mască de protecție când vine în contact cu membrii familiei. • Orice persoană care contactează cu un bolnav TB cu microscopie pozitivă în spații închise trebuie să utilizeze respiratorul. • Măsurile de mediu și de protecție respiratorie trebuie urmate cel puțin până la negativarea sputei pacientului, în mod ideal - până la conversia culturii pentru contacte apropiate.

C.2.3. Depistarea tuberculozei (Screening-ul TB)

Caseta 9. Obiectivele principale în depistarea tuberculozei.

Screening-ul servește la identificarea persoanelor care ar putea avea boală TB (TB prezumtivă) și care au nevoie de o evaluare suplimentară pentru a stabili sau confirma un diagnostic de TB. De asemenea, ajută la identificarea persoanelor care sunt eligibili și ar putea beneficia de TPT. Un test de screening nu este destinat a fi un instrument de diagnostic. Persoanele cu rezultate pozitive la un test de screening trebuie să fie supuse unei evaluări diagnostice suplimentare.

Obiectivul principal al depistării (screening-ului) pentru TB activă constă în asigurarea depistării precoce a TB și în inițierea promptă a tratamentului, cu scopul final de a reduce riscul rezultatelor slabe ale tratamentului, formarea sechelelor și consecințelor sociale și economice negative ale TB, precum și contribuirea la reducerea transmiterii TB.

Screening-ul TB trebuie să respecte principiile etice stabilite pentru screening-ul bolilor infecțioase, precum și drepturile omului, minimalizarea riscului disconfortului, durerii, stigmatizării și discriminării.

Depistarea pasivă a TB (screening-ul simptomaticilor).

Depistarea pasivă a cazurilor: este ansamblul de măsuri luate în scop diagnostic TB, după ce pacientul se prezintă din proprie inițiativă la medic cu semne și simptome sugestive de boală, care le recunoaște ca fiind grave. Această abordare presupune îndeplinirea a 4 condiții: (1) persoana să prezinte semnele și simptomele de TB activă; (2) să se prezinte unei unități medicale adecvate; (3) lucrătorul medical să evalueze corect dacă persoana îndeplinește criteriile pentru prezumția de TB; și (4) să aplice cu succes un algoritm diagnostic cu sensibilitate și specificitate adecvate.

Depistarea activă a TB (screening-ul sistematic).

Screening-ul sistematic pentru TB activă (depistarea activă a TB) este definit ca identificarea sistematică a persoanelor cu suspiciune de TB activă, într-un grup-țintă predeterminat, cu ajutorul testelor, examinărilor sau altor proceduri care pot fi aplicate rapid. Testele de screening, examinările sau alte proceduri vor distinge în mod eficient persoanele cu suspecție pentru TB activă. Confirmarea diagnosticului la suspecții de TB activă va necesita utilizarea testelor de diagnostic și evaluărilor clinice suplimentare.

Grupul de risc este orice grup de persoane în care prevalența sau incidența TB este semnificativ mai mare decât în populația generală.

Caseta 10. Lista grupurilor care sunt obiectul screening-ului sistematic pentru depistarea TB active, ITB și tratamentul preventiv pentru TB

Nr.	Grupul (categoria) de populație	Trebuie să fie obiectul unui screening sistematic pentru depistarea tuberculozei?	Algoritm de screening	Trebuie să fie obiectul tratamentului preventiv TB?
1.	Persoanele contacte din focarele de tuberculoză			
	contact <i>intradomiciliar</i>	La examinarea focarului de tuberculoză, în continuarea conform PCN	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT sau IGRA pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
	contact <i>apropiat</i>			În cazul unui test pozitiv la infecția TB
2.	Persoanele privative de libertate	La admiterea inițială, în continuare la fiecare 6 luni de aflare în plasament (instituționalizare)	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT sau IGRA pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
3.	Personalul din instituțiile medicale			
	- cu risc sporit de infectare cu tuberculoză la locul de muncă	La angajare la serviciu și anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT sau IGRA pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
	- alte categorii de lucrători medicali		Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice	Nu
4.	Personalul angajat în locurile privative de libertate cu risc sporit de infectare cu tuberculoză la locul de muncă	La angajare la serviciu și anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice	Nu
5.	Persoanele care trăiesc cu HIV	La diagnosticarea inițială a HIV, în continuare conform PCN	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT sau IGRA pentru depistarea ITB.	Da
6.	Persoanele cu modificări pulmonare netratate depistate în timpul radiografiei cutiei toracice; Persoane tratate anterior de TB	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice.	Nu
7.	Persoanele cu boli pulmonare cronice nespecifice	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice.	Nu
8.	Persoanele cu diabet zaharat	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice.	Nu

9.	Persoanele care încep terapia cu inhibitori ai FNT	La excluderea tuberculozei active	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT sau IGRA pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
10.	Persoanele tratate prin dializă		Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT sau IGRA pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
11.	Persoanele care se pregătesc de un transplant de organe sau măduvă osoasă		Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT sau IGRA pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
12.	Persoanele care suferă de silicoză	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT sau IGRA pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
13.	Persoanele adulte fără adăpost	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT sau IGRA pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
14.	Persoanele care consumă droguri	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice. TCT sau IGRA pentru depistarea ITB.	În cazul unui test pozitiv la infecția TB
15.	Persoanele care fac abuz de alcool	Anual	Depistarea etapizată a cazurilor cu rezultat pozitiv pe baza oricăruia dintre simptomele TB și a rezultatelor radiografiei toracice.	Nu
16.	Persoanele cu tulburări de sănătate mintală	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice.	Nu
17.	Fumători activi	Anual	Depistarea etapizată a cazurilor cu rezultat pozitiv pe baza oricăruia dintre simptomele TB și a rezultatelor radiografiei toracice.	Nu
18.	Migranți (externi)	Anual	Algoritm de screening paralel care implică identificarea simptomelor și realizarea radiografiei toracice.	Nu

În dependență de situația epidemiologică din teritoriu, conducătorii instituțiilor vor reorganiza și vor ajusta grupele cu risc sporit pentru tuberculoză prin examinări „țintite”, în conformitate cu solicitarea specialiștilor.

Caseta 11. Screening-ul sistematic pentru TB activă include:

- Istoricul complet al persoanei;
- Examenul clinic;
- Radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională).

Tabelul 2. Testul cutanat la Tuberculinum* (TCT): administrare, citire și interpretare

Caracteristicile generale ale TCT	• Testul cutanat la Tuberculinum* (TCT) este o metodă de detectare a infecției TB care implică injectarea intradermică a derivatului proteic purificat (PPD). • Testul cutanat la Tuberculinum* este injectarea intradermică a unei combinații de antigene micobacteriene care provoacă un răspuns imun de hipersensibilitate de tip întârziat, reprezentat de indurație, care poate fi măsurat în milimetri. • Metoda standard de identificare a persoanelor infectate cu <i>Mycobacterium tuberculosis</i> este TCT folosind metoda Mantoux. • Expunerea anterioară are ca rezultat o reacție locală de hipersensibilitate de tip întârziat în 24-72 de ore. Reacția este identificată ca indurație palpabilă la locul injectării. Indică doar hipersensibilitate la proteinele bacilului TB ca urmare a infecției cu <i>M. tuberculosis</i> sau indusă de vaccinarea BCG. • Un TCT pozitiv nu indică prezența sau evoluția spre TB activă. • O reacție TCT după vaccinarea anterioară BCG este de obicei mai slabă decât o reacție la infecția naturală și va rămâne pozitivă timp de câțiva ani după aceea. • Diverse afecțiuni clinice, inclusiv HIV, pot suprima reacția TCT. Un rezultat negativ nu exclude infecția sau TB activă. • La persoanele care trăiesc cu HIV, sau cei cu malnutriție severă sau altă boală gravă, o indurație de 5 mm sau mai mult este considerată pozitivă. Pentru copiii fără aceste condiții (indiferent de vaccinarea anterioară BCG), o indurație de 10 mm sau mai mult indică un rezultat pozitiv.
Indicațiile testului	• Efectuarea TCT este obligatorie pentru: ✓ toate persoanele aflate în contact cunoscut cu o persoană cu TB pulmonară activă în context familial sau colectiv; ✓ persoanele din grupele de risc, care trebuie să fie obiectul unei testări sistematice pentru depistarea infecției tuberculoase.
Administrarea testului	1. <u>Localizați și curățați locul de injectare:</u> • Locul introducerii – față anterioară a treimii de mijloc a antebrațului; • Așezați antebrațul cu palma în sus pe o suprafață fermă, bine luminată; • Selectați o zonă netedă a pielii (de exemplu, fără cicatrici, răni, tatuaje) pentru efectuarea TCT; • Curățați zona cu un tampon cu alcool. 2. <u>Pregătiți seringă:</u> • Flacoanele cu tuberculină sunt flacoane cu multe doze (de 10 sau 50 de doze). Flacoanele trebuie păstrate la 2-8 °C fără expunere la lumina directă a soarelui; • Verificați data de expirare de pe flacon și asigurați-vă că flaconul conține tuberculină PPD-S (5 UT/0,1 mL) sau PPD RT 23 (2 UT/0,1 mL); • Utilizați o seringă gradată de 1 ml sau o seringă tuberculinică care poate distribui cu precizie 0,1 ml soluție folosind un ac scurt (8-13 mm) de calibrul 27; • Curățați partea superioară a flaconului cu un tampon steril;

	- Atrageți 0,1 ml (5 UT sau 2 UT) de tuberculină sau conform instrucțiunilor producătorului și eliminați aerul și picăturile în exces; - Tuberculina trebuie injectată în 20 de minute de la încărcarea în seringă. 3. <u>Injectați tuberculină:</u> - După curățarea atentă a locului cu un tampon cu alcool, întindeți zona selectată a pielii cu ajutorul degetului mare și arătătorului, introduceți acul încet cu țesutul îndreptat în sus la un unghi de 5-15 grade și avansați acul prin epidermă, aproximativ 3 mm, astfel încât întreaga țesutură să fie acoperită și vizibilă chiar sub piele. Eliberați pielea întinsă și injectați încet tuberculină și verificați dacă există scurgeri. Dacă nu există scurgeri, continuați să injectați încet până când soluția completă de 0,1 ml a fost administrată și apoi îndepărtați rapid acul; - Dacă apare o picătură de sânge, ștergeți ușor locul injectării cu dezinfectant pe bază de alcool, fără a stoarce tuberculina. 4. <u>Verificați locul de injectare:</u> - Atunci când se utilizează tehnica corectă de injectare, va rezulta o papulă ischemică de 6-10 mm în diametru, cu aspect de „coajă de portocală”. Dacă papula are un diametru mai mic de 6 mm, testul trebuie repetat într-un loc aflat la cel puțin 5 cm distanță de locul inițial. - IDR corectă este confirmată de lipsa sângerării și de obținerea papulei.
Evoluția IDR	Reacția la Tuberculinum* poate fi locală sau generală. Reacția locală - Inițial poate apărea o reacție nespecifică, care dispare sau nu în 24 - 48 de ore. - Testul pozitiv (citit la 72 de ore) presupune: ✓ formarea unei papule dermice dure, în relief față de planul dermic; ✓ culoare roz-pală până la roșu-închis; ✓ papula diminuează în 4-7 zile; ✓ lasă în loc o ușoară pigmentare și descuamare furfuracee. - Uneori pot apărea: reacții locale veziculare, ulceratii, adenopatie regională sau limfangită (rar). Reacția generală. - Foarte rar: ✓ febră; ✓ astenie; ✓ artralgii. - Fenomenele dispar în 1-2 zile.
Citirea testului	- Citirea rezultatului se face între 48 și 72 de ore (ideal - la 72 de ore) de la administrare, când indurația este maximă și reacția nespecifică dispare. - Se măsoară diametrul transversal al zonei de indurație cu ajutorul unei rigle transparente. - Eventual se marchează limitele, după ce au fost palpate și delimitate exact punctele extreme ale diametrului transversal. - Citirea și interpretarea trebuie făcute de personal cu experiență, care notează mărimea diametrului indurației și data citirii.
Înregistrarea testului	Notați locația administrării TCT (antebrațul drept sau stâng).

	• Dacă nu există indurație, înregistrați ca „zero”. În caz contrar, înregistrați dimensiunea exactă a indurației în milimetri. Nu înregistrați ca pozitiv sau negativ. • Înregistrați evenimentele adverse (dacă există) la locul testului, cum ar fi formarea de vezicule, bule, limfangite, ulceratii sau necroze.
Interpretarea testului	• TCT nu măsoară imunitatea la TB, ci măsoară gradul de hipersensibilitate la tuberculină. • Rezultatul unui test cutanat este interpretat ținând cont de riscul persoanei de a fi infectat cu TB și de progresia către boală atunci când este infectat, precum și de dimensiunea indurației în milimetri. • Nu există o corelație între dimensiunea indurației și probabilitatea TB active (valoare predictivă pozitivă slabă) sau riscul în viitor de a dezvolta TB activă. • Nu există o corelație între dimensiunea reacțiilor TCT după vaccinarea BCG și protecția împotriva bolii TB. • În general, rezultatele TCT trebuie interpretate cu atenție luând în considerare factorii individuali de risc clinic înainte de a determina dimensiunea indurației care este pozitivă (de exemplu, 5 mm, 10 mm sau 15 mm).
Reacția pozitivă	Indurația cu diametrul > 5 mm este considerată reacție pozitivă la: • persoanele care trăiesc cu HIV; • persoanele cu malnutriție severă (cu dovezi clinice de marasmus sau kwashiorkor). Indurația cu diametrul >10 mm este considerată reacție pozitivă la: • toate celelalte persoane (indiferent dacă au primit sau nu vaccinarea BCG). Formarea veziculelor, bulelor, limfangitei, ulceratiilor și necrozei la locul de testare trebuie remarcată, deoarece acestea pot indica un grad ridicat de sensibilitate la tuberculină și prin urmare, prezența infecției TB. Notă: • Reacția pozitivă la PPD este marker al infecției TB, fără corelație cu tuberculoza activă. • Dacă rezultatul testului a fost pozitiv, repetarea lui nu mai furnizează informații suplimentare și nu este indicată!
Reacția negativă (anergia)	• Testul negativ poate indica lipsa infecției cu <i>M. tuberculosis</i> sau că persoana a dobândit infecția recent și nu a trecut suficient timp pentru ca organismul să reacționeze la testul cutanat. • Din momentul infecției până la dezvoltarea imunității mediate celular, există o perioadă fereastră de până la 12 săptămâni când TST ar fi negativ. • Majoritatea persoanelor cu rezultat negativ pot să nu fie infectați cu <i>M. tuberculosis</i>. • Persoanele afectate imunologic, în special persoanele care trăiesc cu HIV și număr scăzut de celule T CD4 sau malnutriție severă, prezintă frecvent rezultate negative la testul PPD. Absența imunității mediate celular la tuberculină se poate datora lipsei de sensibilizare anterioară sau din cauza anergiei din cauza suprimării imune.
Virajul tuberculinic	TCT pozitiv, apărut pentru prima dată după unul negativ, în urma primoinfecției tuberculoase.
Reacții fals-negative	Pot fi determinate de: • Administrarea sau interpretarea incorectă a testului; • Infecția HIV;

	• Infecție TB recentă (în 8-10 săptămâni de la expunere); • Forme severe de TB (de exemplu, TB diseminată, meningita TB); • Infecții virale (de exemplu, rujeolă, varicelă, virusul Epstein-Barr); • Vaccinat cu vaccinuri virale vii (în decurs de 6 săptămâni); • Malnutriție; • Infecții bacteriene (de exemplu, tifoidă, lepră, pertussis); • Medicamente imunosupresoare (de exemplu, corticosteroizi); • Nou-născuți și sugari cu vârsta <6 luni; • Imunodeficiențe primare; • Boli ale țesutului limfoid (de exemplu boala Hodgkin, limfom, leucemie, sarcoidoză); • Hipoproteinemie; • Depozitarea necorespunzătoare a tuberculinei. Notă. O reacție negativă TCT sugerează o afecțiune netuberculoasă, dar nu exclude diagnosticul de TB.
Reacții fals-pozitive	Pot fi cauzate de: ✓ Tehnica sau citirea defectuoasă (interpretarea reacțiilor nespecifice, injectarea subcutanată a Tuberculinum*); ✓ Interpretarea incorectă a reacției; ✓ Vaccinarea anterioară BCG*; ✓ Infecția cu micobacterii non-tuberculoase.
Contraindicații	• TCT nu are contraindicații • Se recomandă amânarea efectuării testului în caz de: ✓ boli infecțioase acute; ✓ boli cronice în faza de acutizare; ✓ perioada de convalescență; ✓ stări alergice acute; ✓ erupții cutanate; ✓ o luna de zile după orice vaccinare.
Incidente, accidente	Notă. Testul nu este însoțit de incidente și accidente grave. Se citează frecvent edemul marcat și inflamația produsă de introducerea subcutanată a Tuberculinum*.

C.2.4. Conduita pacientului cu tuberculoză.

Caseta 12. Procedurile de diagnostic în TB P.

- Datele anamnestice.
- Examinarea clinică.
- Examinarea sputei la *M. tuberculosis* (Xpert MTB/RIF sau Ultra, microscopia, metoda culturală, metodele molecular genetice).
- Examenul radiologic OCT (TS, CT la indicații clinice).
- Consilierea și testarea la marcherii la HIV.

C.2.4.1. Anamneza.

Caseta 13. Recomandări pentru culegerea anamnezei.

Debutul bolii.

Debutul bolii este variabil, frecvent asimptomatic (20-40%) cu semne exclusiv radiologice, la depistare ocazională precum și debut acut (30-40%) cu hemoptizie (mai frecvent expectorații hemoptoice, până la hemoragii pulmonare) sau cu o simptomatologie ce mimează alte afecțiuni respiratorii acute: debut pseudogripal, pseudopneumonic, pleuretic, pneumotorax spontan.

Mai frecvent (aprox. 40%) debutul este insidios, lent progresiv, cu tuse minimală la debut, seacă sau slab productivă, cu spută mucoasă, apoi mucopurulentă.

Simptomele TB:

Simptomele sunt prezente în peste 90% din cazurile netratate sau cu depistare tardivă. Ele constau în sindrom de intoxicație și sindrom bronho-pulmonar:

- **Sindromul de intoxicație** (sindromul de impregnație bacilară) – subfebrilitatea cu caracter intermitent (37–38°C), astenie, inapetență, scădere în greutate inexplicabilă, transpirații predominant nocturne, insomnie, nervozitate, disconfort subiectiv etc.
- **Sindrom bronho-pulmonar:**
 - ✓ **Tusea** este cel mai frecvent simptom al tuberculozei. Tusea persistentă mai mult de 2-3 săptămâni, inițial seacă, ulterior devenind în câteva săptămâni productivă cu spută mucoidă, mucopurulentă sau purulentă, hemoptizie (spută hemoptoică sau hemoptizie patentă).
 - ✓ **Sputa** (identificarea caracterului și volumului este obligatoriu). În majoritatea cazurilor se constată în formele distructive de TB pulmonară. Cantitatea expectorată oscilează de la cantități neînsemnate până la 200 –300 ml, cu caracter seros sau purulent, câteodată fetid.
 - ✓ **Dispneea** – indicele frecvent în TB P: (progresivă; permanentă (în fiecare zi); variază de la o senzație ușoară în timpul eforturilor fizice marcate până la insuficiență respiratorie severă în repaus; se intensifică la efort fizic, infecții respiratorii; survine câteodată din primele zile după apariția tusei).
 - ✓ **Durerea toracică** cu caracter pleuritic apare uneori la pacienți cu leziuni parenchimotoase subpleurale, dar mai poate fi o consecință a suprasolicitării musculare datorate tusei persistente. Junghiul toracic este o durere vie, localizată, acută și superficială, exagerată de tuse și de respirație profundă. Se întâlnește cu rezistență în pleurite, pleurezii, congestii pulmonare, etc. O durere vie, atroce, care imobilizează toracele și oprește respirația, însoțită de stare de colaps, răspândită în pneumotoraxul spontan și în embolia pulmonară.
 - ✓ **Hemoptizia** – expectorație cu striuri de sânge în spută.
 - ✓ **Hemoragia pulmonară** reprezintă eliminarea pe gură a unei cantități de sânge roșu, aerat, proaspăt, care provine din arborele traheobronșic și/sau parenchimul pulmonar în cursul efortului de tuse. În timpul hemoragiei pulmonare bolnavul este palid, anxios, prezintă transpirații reci, dispnee, tahipnee și uneori chiar lipotimie. Pulsul este frecvent tahicardic, iar valoarea tensiunii arteriale variază în funcție de cantitatea hemoragiei pulmonare.

Notă. Asocierea hemoptiziei sau hemoragiei indică necesitatea diagnosticului diferențial cu: CP, boala bronșiectatică, aspergiloza pulmonară.

C.2.4.2. Examenul obiectiv.

Caseta 14. Examenul obiectiv în TB.

Datele obiective în formele tuberculozei incipiente sunt sărace, nu urmează întotdeauna aspectul radiologic. În cazurile tardive, depistate cu leziuni extinse, valoarea diagnostică a examenului fizic crește.

Inspekția generală:

- ✓ paliditate a tegumentelor;
- ✓ subnutriție;

- ✓ poziția forțată este un indicator al evoluției severe a TB.

Cutia toracică:

- ✓ participarea asimetrică a hemitoracelor în actul respirator;
- ✓ amplituda redusă a cutiei toracice în actul respirator;
- ✓ implicarea activă a mușchilor respiratorii auxiliari în actul respirator.

Percutor:

- ✓ sonoritate pulmonară diminuată;
- ✓ submatitate, iar în cazul pleureziei – matitate;
- ✓ limitele inferioare ale ariilor pulmonare deplasate în jos;
- ✓ excursie respiratorie pulmonară diminuată, frecvent asimetrică.

Auscultativ:

- ✓ atenuarea murmurului vezicular deasupra proiecției porțiunii pulmonare afectate;
- ✓ suflu bronșic;
- ✓ raluri subcrepitante evidențiate după tuse pe un spațiu limitat (regiunile interscapulovertebrale, suprascapulară, supra- și subclaviculare, axilară – „zonele de alarmă”);
- ✓ în cazul prezenței unei caverne mari poate fi: hipersonoritate, timpanism, suflu amforic.

Notă. În majoritatea cazurilor de TB P se constată o discrepanță accentuată între datele auscultative sarace sau lipsa lor și caracterul masiv al afecțiunilor pulmonare la examenul radiologic OCT.

C.2.4.3. Investigații paraclinice

Tabelul 3. Investigațiile paraclinice necesare pacientului cu TB în funcție de nivelul acordării asistenței medicale

Investigații paraclinice	Semne sugestive pentru TB	Nivelul acordării asistenței medicale		
		AMP	Nivelul consultativ	Staționar
Examenul radiologic OCT Examenul radiologic OCT rămâne un instrument important în diagnosticul TB la persoane, în special cei cu teste bacteriologice negative. Examenul radiologic al diverselor segmente ale aparatului locomotor: (coloanei vertebrale, articulațiilor, oaselor) Examenul radiologic al organelor abdominale sau genito-urinare cu contrast	Prezența: • infiltrației; • semnele de distrucție ale țesutului pulmonar; • GL intratoracici majorați; • tuberculomului; • semnelor de pleurezie; • fibrozei pulmonară etc.; • semnelor de distrucție; • osteoporozei; • artritei. Semne sugestive pentru procese inflamatorii cu/sau fără distrucție.	O	O	O
Analiza sputei sau a altor lichide biologice la BAAR prin microscopie (cel puțin 2 probe)	• În evoluția clasică – sputa la BAAR pozitivă. • Co-infecția TB/HIV - sputa la BAAR pozitivă. • TB MDR - sputa la BAAR pozitivă. • În TB EP – lichidele biologice pozitive la BAAR.	O	O	O
Analiza sputei sau a altor lichide biologice la MBT, metode molecular-genetice rapide	• Depistarea MBT în lichidele biologice. • TB DR – depistarea tulpinilor de MBT drogrezistente.	O	O	O
Analiza sputei sau a altor lichide biologice la MBT, metoda culturală cu TSM și metode molecular-genetice	• Depistarea MBT în lichidele biologice. • TB DR – depistarea tulpinilor de MBT drogrezistente.	R	O	O

HRCT este indicată în cazul: ✓ Necesității diagnosticului diferențiat. ✓ Aprecierii necesității tratamentului chirurgical. ✓ Suspecției TB P, TB EP sau TB generalizate. ✓ Statut HIV pozitiv al suspectului.	• Semne de procese infiltrative, diseminate sau destructive în țesutul pulmonar. • Mărirea GL intratoracici. • Semne de pleurezie. • Semne de leziuni ale aparatului locomotor, tractului digestiv, sistemului genito-urinar, sistemului nervos.	R	R	R
FBSD se efectuează pentru: ✓ Vizualizarea și aprecierea stării mucoasei bronșice. ✓ Prelevarea de probe pentru examinarea ulterioară: citologică, microbiologică, micologică. ✓ Biopsia mucoasei bronșiale. ✓ Efectuarea lavajului bronșial. ✓ Diagnosticul diferențial cu alte patologii. ✓ Tratamentul unor complicații.	FBSD identifică extinderea (difuză sau parțială) și gradul procesului inflamator: Gradul I – mucoasa bronșică roză-pal, acoperită cu mucus, nu sângerează, submucos se vizualizează desenul vascular evidențiat; Gradul II – mucoasa bronșică hiperemiată, îngroșată, sângerează, este acoperită de secret purulent sau mucopurulent; Gradul III – mucoasa bronșică și a traheii este îngroșată, violacee, sângerează ușor, este acoperită parțial, iar unele bronșii sunt pline de conținut purulent.	R	R	R
Hemoleucograma permite aprecierea activității procesului patologic, evidențiază prezența sindromului policitemic.	Modificările în hemoleucogramă: • Ht >47% la femei și >52% - bărbați - reflectă o hipoxemie cronică; • leucocitoza cu devierea formulei leucocitare spre stânga; • limfocitoză; • majorarea nivelului VSH în TB activă; • sindrom policitemic (creșterea numărului de eritrocite; viscozității sanguine, majorarea nivelului hemoglobinei și hematocritului, diminuarea VSH).	O	O	O

Examenul biochimic al sângelui se efectuează pentru identificarea comorbidităților și/sau al gradului afectării țesutului hepatic; proteina C reactivă; HbA1c, ureea, creatinina.	Nivelul majorat al transaminazelor, proteinei C-reactive, glucozei etc.	O	O	O
Coagulograma se efectuează bolnavilor cu procese distructive masive, hemoragii pulmonare sau hemoptizie	Nivelul deviat al indicilor coagulării sangvine	-	R	O
Testul la marcherii HIV se efectuează pentru cazurile suspecte sau confirmate de TB pentru identificarea cazurilor de co- infecție	Testul Elisa la HIV pentru determinarea anticorpilor și antigenelor, antigenul p 24 - pozitiv	O	O	O
LF-LAM este un test de diagnostic suplimentar important la persoanele care trăiesc cu HIV	• LF-LAM este un test de imunocaptură bazat pe detectarea antigenului micobacterian lipoarabinomannan în urină. • Testul poate fi folosit ca un test rapid pentru persoanele care trăiesc cu HIV, în special în cazurile urgente în care un diagnostic rapid al TB este esențial pentru supraviețuirea persoanei. • Toate persoanele care trăiesc cu HIV cu semne și simptome de TB P trebuie să aibă cel puțin o probă (masele fecale, NPA, spută sau aspirat gastric la copii; spută la adolescenți) prezentată pentru un test molecular de diagnostic rapid recomandat de OMS, dacă este posibil. • Deciziile de tratament trebuie să se bazeze pe rezultatul LF-LAM în așteptarea rezultatelor altor teste de diagnostic. • LF-LAM trebuie utilizat ca supliment la raționamentul clinic în combinație cu alte teste. • LF-LAM nu trebuie utilizat ca test de înlocuire sau de triaj. • Un LF-LAM pozitiv este considerat o confirmare bacteriologică a TB.	R	O	O

Analiza histologică a fragmentelor de țesut în cazul suspecției TB EP (afectarea sistemului genito-urinar, ficatului etc.)	Depistarea granuloamelor caracteristice pentru procesul tuberculos	-	O	O
Testul ADA (adenozin-dezaminaza) în cazul suspecției pleureziei TB, TB abdominale	ADA are rol central în proliferarea și diferențierea limfocitelor, în special, a limfocitelor T. Creșterea concentrației ADA >40U/l în lichidul pleural este predictibilă pentru etiologia TB, cu o sensibilitate de 90-100% și o specificitate de 89-100%. Specificitatea crește când ADA >50 U/l, iar raportul limfocite/neutrofile este mai mare de 0,75. Creșterea concentrației ADA >39U/l în lichidul peritoneal poate fi cauzată de TB. Notă. Sensibilitatea ADA în lichidul peritoneal este considerabil mai mică la pacienții cu ciroză. Pacienții HIV infectați și pacienții care deja primesc medicamentele antituberculoase TB pot avea niveluri mai mici de ADA.	-	O	O
Sumarul urinei	De obicei, este neinformativ. Uneori, la debutul patologiei: ✓ proteinurie; ✓ elemente unice de leucocite și eritrocite. Schimbările apărute sunt un indiciu pentru a suspecta un proces specific în rinichi.	O	O	O
Notă. O – examinare obligatorie, R – examinare recomandată.				

Caseta 15. Pașii obligatorii în conduita pacientului cu TB

- Estimarea riscului.
- Determinarea severității TB.
- Investigarea obligatorie privind criteriile de spitalizare.
- Diagnosticul maladiilor concomitente (DZ, IReC, insuficiența cardiacă, neoplazii, etilism cronic, narcomanie, deficit ponderal, infecția HIV etc.).
- Elaborarea unui algoritm de tratament individual.

C.2.4.5. Criteriile de spitalizare și de externare

Caseta 16. Principii generale pentru scrierea schemei și a regimului de tratament:

- Pentru indicarea medicamentului anti-TB se va utiliza abrevierea acestuia.
- Fazele de tratament vor fi separate prin bară.
- Numărul indicat înaintea fiecărei faze de tratament va indica numărul de luni de tratament pentru fiecare fază respectivă.
- Medicamentele anti-TB combinate se vor indica între paranteze.

C.2.5.1 Tratamentul tuberculozei sensibile.

Tuberculoza sensibilă include cazurile cu tuberculoză fără rezistență la medicamentele antituberculoase de linia I.

TB sensibilă poate fi: prezumtivă (fără rezultate TSM) sau confirmată (cu rezultate TSM).

Caseta 17. Scheme și regim de administrare a tratamentului antituberculos la pacienți cu TB sensibilă

La pacienții cu TB sensibilă prezumtivă sau confirmată, există mai multe regimuri care pot fi utilizate pe baza recomandărilor actuale a OMS. Regimul de 6 luni a devenit standardul de îngrijire în întreaga lume, dar s-au făcut eforturi pentru a dezvolta regimuri eficiente mai scurte pentru a trata TB sensibilă.

Alegerea regimului de tratament al TB depinde de severitatea bolii și de vârstă.

Recomandările actuale acoperă regimuri care diferă în ceea ce privește durata, compoziția și dozarea componentelor medicamentului. În plus, populațiile eligibile (în funcție de dovezile disponibile) diferă în ceea ce privește vârsta și severitatea bolii TB. Cele două regimuri recomandate pentru adulți sunt următoarele:

- Regimul de 6 luni (2HRZ (E)/ 4 HR cuprinde 2 luni de Isoniazidum*, Rifampicinum*, Pyrazinamidum (Z) și Ethambutolum (E), urmate de 4 luni de Isoniazidum* și Rifampicinum*. Acest regim poate fi utilizat la toți pacienții din toate grupele de vârstă, independent de severitatea bolii și statutul HIV.
- Regimul de 4 luni HPMZ cuprinde 2 luni de Isoniazidum*, Rifapentinum*, Moxifloxacinum și Pyrazinamidum, urmate de 2 luni de Rifapentinum*, Isoniazidum* și Moxifloxacinum. Acest regim este recomandat tuturor celor cu vârsta peste 12 ani, indiferent de severitatea bolii TB.

La pacienții care necesită retratamentul TB, trebuie efectuat TSM rapid pentru a ghida abordarea regimului; adică pentru a determina dacă tratamentul trebuie să fie pentru TB sensibilă sau TB DR.

Pacienții cu diagnostic de tuberculoză (atât pulmonară cât și extrapulmonară) diagnosticată clinic (fără confirmare microbiologică) tratamentul antituberculos se va iniția după discutarea obligatorie a cazului în cadrul unui consiliu medical în IMSP IFP "Chiril Draganiuc".

Caseta 18. Durata tratamentului medicamentos

Tratamentul antituberculos se realizează în două faze: intensivă și de continuare.

- **Faza intensivă durează 2 luni:**
 - ✓ se administrează 4 preparate antituberculoase;
 - ✓ se poate realiza în condiții de ambulator și/sau în staționar (în funcție de criteriile de internare și de externare);
 - ✓ scopul tratamentului în faza intensivă este: debacilarea rapidă a *M. tuberculosis* și prevenirea apariției rezistenței la medicamentele antituberculoase.
- **Faza de continuare durează 2 - 4 luni:**
 - ✓ se administrează 2-3 medicamente antituberculoase, în funcție de regimul de tratament indicat;
 - ✓ se efectuează preponderent de către serviciul de asistență medicală primară, în municipii și în centrele raionale poate fi efectuată de către serviciul de fiziopneumologie;
 - ✓ se efectuează preponderent, în funcție de locul de trai al pacientului;
 - ✓ scopul tratamentului în faza de continuare este de a acționa asupra formelor persistente de MBT, sanarea focarului în organul afectat.

Caseta 19. Tratamentul TB sensibil folosind regimul de 6 luni

- **Pacienții noi cu TB pulmonară trebuie să primească un regim care conține 6 luni de Rifampicinum*: 2HRZE/4HR** (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor*).

Notă: Această recomandare se aplică și în Tuberculoza extrapulmonară, cu excepția tuberculozei sistemului nervos central, osteoarticulară, pentru care unele grupuri de experți sugerează o terapie mai lungă.

- **Frecvența optimă de administrare pentru cazuri noi cu TB pulmonară este zilnică pe tot parcursul terapiei** (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor*).
- **La toți pacienții cu TB pulmonară sensibilă, utilizarea dozelor de trei ori pe săptămână nu este recomandată nici în faza intensivă, nici în faza de continuare a terapiei, iar dozarea zilnică rămâne frecvența de administrare recomandată** (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- **Utilizarea comprimatelor cu combinație cu doză fixă (CDF) este recomandată față de formulările separate de medicamente în tratamentul pacienților cu TB sensibilă** (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- **La pacienții noi cu TB pulmonară tratați cu regimul care conține Rifampicinum* pe tot parcursul tratamentului, dacă la terminarea fazei intensive se constată un frotiu de spută pozitiv, nu se recomandă prelungirea fazei intensive** (*Recomandare puternică, certitudine ridicată a dovezilor*).

Eligibilitate: Orice pacient cu TB sensibilă este eligibil pentru acest regim. Regimul este considerat sigur pentru femeile însărcinate, persoanele care trăiesc cu HIV; poate fi utilizat și la copiii de toate vârstele.

Compoziția și durata regimului 2HRZE/4HR:

- Ghidurile OMS recomandă tratarea persoanelor cu TB sensibilă cu un regim de 6 luni compus din patru medicamente antituberculoase de primă linie: Isoniazidum*, Rifampicinum*, Pyrazinamidum și Ethambutolum.
- Regimul este o combinație a acestor patru medicamente (HRZE) timp de 2 luni, urmată de Isoniazidum* și Rifampicinum* (HR) timp de 4 luni, administrate zilnic.

- Ca regulă generală, OMS nu recomandă prelungirea regimului peste 6 luni, deoarece există dovezi că prelungirea nu crește semnificativ eficacitatea. Primele 2 luni de tratament, care include patru medicamente, sunt de obicei suficiente pentru ca activitatea bactericidă puternică a acestui regim să fie eficientă.
- Astfel, prezența unuia sau mai multor rezultate de frotiu de spută care sunt încă pozitive după 2 luni indică de obicei prezența bacililor morți; cu toate acestea, în unele cazuri, s-ar putea datora rezistenței nedetectate la unul sau mai multe medicamente.
- Dacă pacientul nu se îmbunătățește clinic și radiologic și se suspectează rezistența la medicamente sau un potențial eșec, trebuie efectuate prompt teste de diagnosticare rapidă pentru a exclude aceste scenarii, împreună cu cultura și TSM, pentru a oferi o bază pentru orice ajustare a strategiei de tratament.

Monitorizarea tratamentului:

- Trebuie asigurată monitorizarea standard a tratamentului pentru a evalua răspunsul la tratament și orice reacții adverse.
- Instrumentele disponibile pentru monitorizarea tratamentului sunt examenele bacteriologice (frotiul de spută, cultură și TSM), radiografia toracică și examenul clinic de către medicul curant.
- Momentele importante ale examinărilor necesare de monitorizare a tuberculozei sunt după 2 luni de tratament (mai ales dacă pacientul nu se îmbunătățește și sunt suspectate rezistența la medicamente și posibilul eșec) și la sfârșitul tratamentului.
- Dacă specimenul de spută obținut la sfârșitul fazei intensive de tratament (adică la sfârșitul lunii 2) este pozitiv la microscopia frotiului, iar pacientul nu prezintă ameliorare clinică și radiologică, trebuie efectuată cultura de spută și TSM. Pe baza acestor rezultate, pacientul trebuie reevaluat pentru a identifica posibili factori de risc pentru eșec și strategia de tratament trebuie schimbată dacă este necesar.
- Cultura și TSM sunt importante pentru a determina dacă baciliile sunt vii și dacă este prezentă o rezistență nedetectată anterior.

Malabsorbția medicamentelor și interacțiunile medicament-medicament pot apărea, în special la persoanele cu HIV sau la cei cu diabet zaharat, în îngrijiri critice sau care primesc medicamente concomitente. În cazul în care clinicianul suspectează malabsorbție, este util să se efectueze evaluarea și monitorizarea nivelurilor sanguine ale medicamentelor care compun regimul; acest lucru se poate face folosind monitorizarea medicamentelor terapeutice.

Caseta 20. Tratamentul TB sensibil folosind regimul de 4 luni 2HPMZ/2HPM

Pacienții cu vârsta de 12 ani sau peste cu TB pulmonară sensibilă la medicamente pot primi un regim de 4 luni cu Isoniazidum*, Rifapentinum*, Moxifloxacinum și Pyrazinamidum (2HPMZ/2HPM) (recomandare condiționată, dovezi de certitudine moderată).

Eligibilitate: Adulții și copiii cu vârsta de 12 ani sau mai mare, cu o greutate corporală mai mare de 40 kg și afectați de TB pulmonară sensibilă sunt eligibili pentru acest regim, inclusiv cei care sunt, de asemenea, HIV-pozitivi, cu un număr de CD4 mai mare de 100 celule/mm³ și pacienții cu diabet.

Subgrupuri în care se poate folosi regimul scurt:

- la PTH,
- la persoanele cu diabet (deși dovezile sunt modeste),
- la persoanele cu TB pulmonară extinsă,
- la copii și adolescenți.

Subgrupuri în care regimul nu este recomandat:

- Pacienți cu o greutate mai mică de 40 kg. Greutatea corporală mică poate indica forme severe de boală TB; prin urmare, urmărirea atentă și utilizarea regimului de 6 luni pot fi de preferat în acest subgrup, deoarece există mai multă experiență cu acest regim.
- Pacienți cu TB extrapulmonară - Meningita tuberculoasă, TB diseminată (miliară), TB osteoarticulară și TB abdominală.
- PTH cu un număr de CD4 mai mic de 100 celule/mm³. Un număr scăzut de CD4 indică o imunosupresie severă, ceea ce duce la îngrijorări cu privire la un risc crescut de recidivă în acest grup.
- Copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani.
- Femeile însărcinate, care alăptează și postpartum.

Compoziția și durata regimului:

- Regimul cuprinde 8 săptămâni de Isoniazidum*, Rifapentinum*, Moxifloxacinum și Pyrazinamidum zilnic, urmate de 9 săptămâni de Isoniazidum*, Rifapentinum* și Moxifloxacinum (2HPMZ/2HPM) zilnic.
- Pentru acest regim, se recomandă administrarea zilnică (adică 7 zile pe săptămână), profitând de un suport de tratament sau de un tratament video-asistat (VST).
- Doza de Rifapentinum* utilizată a fost fixată la 1200 mg și Moxifloxacinum la 400 mg. Alte medicamente au fost furnizate în doze standard recomandate (Anexa 1).
- **Înlocuirea Moxifloxacinum cu o altă fluorochinolonă nu se recomandă.**
- Ca și în cazul altor regimuri, OMS nu recomandă prelungirea regimului peste durata planificată de 4 luni.
- Primele 2 luni de tratament, care include patru medicamente, sunt de obicei suficiente pentru ca activitatea bactericidă puternică a acestui regim să fie eficientă. Astfel, prezența unuia sau mai multor rezultate de frotiu de spută care sunt încă pozitive după 2 luni indică de obicei prezența bacililor morți; cu toate acestea, în unele cazuri, s-ar putea datora rezistenței nedetectate la unul sau mai multe medicamente.
- Dacă pacientul nu se îmbunătățește clinic și radiologic și se suspectează rezistența la medicamente sau potențialul eșec, trebuie efectuate prompt teste de diagnosticare rapidă pentru a exclude această posibilitate, împreună cu cultura și TSM, pentru a oferi o bază pentru orice ajustare a strategiei de tratament.

Caseta 21. Monitorizarea și evaluarea rezultatelor de tratament.

- Pacienții cu tuberculoză, care urmează cura de tratament, trebuie supuși monitorizării pentru evaluarea răspunsului la tratament prin:
 - ✓ determinarea administrării regulate a medicamentelor antituberculoase;
 - ✓ aprecierea toleranței la medicamentele antituberculoase și a reacțiilor adverse;
 - ✓ persistența și/sau reapariția simptomelor pentru tuberculoză.
- Monitorizarea cu regularitate a pacientului va permite ajustarea la necesitate a tratamentului medicamentos, prescrierea tratamentului adjuvant etc.

Personalul care administrează tratamentul sub directă observație va fi instruit să recunoască reapariția noilor simptome sugestive pentru TB, apariția reacțiilor adverse sau a întreruperilor de tratament cu raportare imediată MF și/sau FP.

Tabelul 4. Monitorizarea tratamentului TB sensibilă.

Tip	Modalitatea/frecvența
Monitorizarea clinică	• În timpul fazei intensive (cel puțin o dată în săptămână, dacă urmează tratament în condiții de ambulator, până când tratamentul va fi bine tolerat de către pacient (stabilizat), apoi lunar). • În timpul fazei de continuare (lunar și la necesitate, în caz de indicații medicale).

Aderența la tratament și toleranța	- Se va aprecia zilnic de către personalul care asigură DOT sau de către medic, după caz. - Personalul care asigură zilnic tratamentul direct observat (DOT/VST) semnalează medicului MF și/sau FP despre orice probleme medicale depistate la pacient între consultări.
Monitorizarea microbiologică	Vezi tabelul 5
Evaluarea masei corporale	La inițierea tratamentului, apoi lunar (sau la necesitate, după caz)
Evaluarea înălțimii	La inițierea tratamentului (pentru aprecierea IMC)
Monitorizarea radiologică	- La inițierea tratamentului. - La finele fazei intensive. - La finele tratamentului. Notă. În unele cazuri, la necesitate, după indicații medicale, în funcție de severitatea și de dinamica procesului.
Monitorizarea și înregistrarea reacțiilor adverse	Instruirea pacienților și a personalului care asigură DOT /VST pentru recunoașterea simptomelor, reacțiilor adverse și comunicării la apariția acestora medicului MF și/sau FP

Tabelul 5. Monitorizarea microbiologică a cazurilor de tuberculoză sensibile.

Luna 1. - Examenul microscopic (2 microscopii) - În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ, se va efectua examenul prin cultură - 2 teste LJ*. - În caz că examenul microscopic va fi pozitiv, se va efectua examenul prin metode molecular-genetice GeneXpert MTB/XDR – 1 test și culturală MGIT 2 teste. - În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală, se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la medicamentele de linia întâi (MTBDR_{plus}, MGIT)
Luna 2. - Examenul microscopic (2 microscopii) - În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ, se va efectua examenul prin cultură LJ*- 2 teste. - În caz că examenul microscopic va fi pozitiv, se va efectua metoda culturală MGIT- 2 teste. - În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală (LJ sau MGIT), se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la medicamentele linia I (MTBDR_{plus} și MGIT linia I)
Luna 3. Se va repeta examenul microscopic și cultural (analogic examinărilor de la 2 luni), dacă cel puțin un rezultat al examenelor efectuate la două luni a avut rezultat pozitiv.
Luna 5. - Examenul microscopic (2 microscopii) - În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ, se va efectua examenul prin cultură LJ*- 2 teste. - În caz că examenul microscopic va fi pozitiv, se va efectua metoda culturală MGIT- 2 teste. - În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală (LJ sau MGIT), se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la medicamentele linia I (MTBDR_{plus} și MGIT linia I)
Luna 6. Examenul microscopic (2 microscopii)

- În caz că rezultatul la microscopie va fi **negativ**, se va efectua examenul prin cultură **LJ*- 2 teste**.
- În caz că examenul microscopic va fi **pozitiv**, se va efectua metoda culturală **MGIT- 2 teste**.
- În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală (LJ sau MGIT), se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la medicamentele linia I (MTBDR_{plus} și MGIT linia I)
- În cazul prelungirii tratamentului mai mult de 6 luni, examinările microbiologice se vor efectua după indicațiile medicale

Notă. Dacă examenul microscopic este negativ, dar procesul specific progresează, atunci se va proceda ca în cazul examenului microscopic pozitiv.

Caseta 22. Evaluarea pacienților atunci când se suspectează eșecul tratamentului

Orice pacient care nu răspunde clinic la terapie după câteva săptămâni trebuie considerat ca având risc de eșec. În special, pacienții trebuie considerați ca având un risc ridicat de eșec al tratamentului dacă au avut cel puțin 3 luni de aderență completă la ceea ce a fost considerat a fi un regim de tratament eficient cu medicamente de calitate asigurată, dar prezintă dovezi de boală activă - fie clinic, radiologic sau bacteriologic (TSM sau cultură) - sau reapariția bolii.

Următorii pași sunt recomandați într-o astfel de situație:

- **Confirmați tratamentul:** Fișa de tratament trebuie revizuită pentru a confirma că pacientul a aderat pe deplin la tratament.
- **Căutați comorbidități nedetectate:**
 - ✓ Unele comorbidități nedetectate imită eșecul tratamentului prin deteriorarea clinică și radiologică care apare simultan cu rezultate repetate negative la cultură și frotiu negativ.
 - ✓ Aceste comorbidități (de exemplu, micobacterioze non-tuberculoase, infecții fungice, infecții pulmonare sau o malignitate pulmonară) trebuie diagnosticate și tratate în mod corespunzător.
 - ✓ Bolile care pot scădea absorbția medicamentelor (de exemplu, diareea cronică) sau pot duce la suprimarea imunității (de exemplu, infecția cu HIV) trebuie, de asemenea, excluse.
- **Examinați datele bacteriologice:**
 - ✓ O singură cultură pozitivă în prezența unui răspuns clinic bun poate fi cauzată de un contaminant de laborator sau de o eroare.
 - ✓ În astfel de cazuri, culturile ulterioare care sunt negative ajută la demonstrarea faptului că rezultatul aparent pozitiv nu a reflectat eșecul tratamentului.
 - ✓ Frotiurile pozitive cu culturi negative pot fi cauzate de prezența bacililor morți și, prin urmare, nu indică neapărat eșecul tratamentului.
- **Consultați TSM:** Dacă există dovezi de rezistență dobândită la orice medicament, este probabil un eșec al tratamentului și poate fi necesar să se inițieze prompt un nou regim pentru TB DR.
- **Examinați imaginile radiologice:** Dacă compararea imaginii radiologice la momentul inițial și la momentul actual nu arată nicio îmbunătățire, aceasta poate indica eșecul tratamentului TB.
- **Revizuiți regimul de tratament:**
 - ✓ Schema de tratament trebuie revizuită în raport cu istoricul medical, contactele și toate rapoartele TSM.
 - ✓ Dacă apare o rezistență care nu a fost prezentă sau evidentă anterior, pacienții trebuie tratați ca TB DR sau TB MDR cu un nou regim și trebuie luate măsuri rapide pentru a se asigura că sunt implementate măsuri adecvate de control al infecției.
- **Luați în considerare malabsorbția:**
 - ✓ În cazuri rare, din motive genetice, ce ar însemna că unul sau mai multe medicamente nu sunt bine absorbite, ceea ce duce la niveluri sanguine suboptimale, efect suboptim al medicamentului și dezvoltarea potențială a rezistenței la medicamente.

- ✓ Monitorizarea terapeutică a medicamentului face posibilă evaluarea nivelului de medicament în sânge și, eventual, ajustarea dozei. Deși nu este încă recomandat de OMS, alte ghiduri clinice recomandă acest test în cazuri specifice.
- ✓ Absorbția medicamentelor este redusă la pacienții grav bolnavi internați în secția de terapie intensivă cu afecțiuni precum TB a sistemului nervos central sau sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA). În astfel de cazuri, trebuie luat în considerare tratamentul antituberculos intravenos până când situația se ameliorează și se poate folosi o sondă nazogastrică.

C.2.5.1.1. Tratamentul tuberculozei extrapulmonare

Caseta 23. Tactici de tratament al tuberculozei cu localizare extrapulmonară

Eligibilitate: Adulții cu TB extrapulmonară sunt eligibili pentru regimul de 6 luni 2HRZE/4HR, cu excepția celor cu TB a sistemului nervos central, TB osteoarticulară, pentru care unele grupuri de experți sugerează o terapie mai lungă de 9-12 luni.

Tratamentul TB extrapulmonare sensibile este similar cu cel al TB pulmonare, fiind centrat pe regimul de 6 luni 2HRZE/4HR; cu toate acestea, regimul poate fi prelungit până la 12 luni pentru meningita tuberculoasă, TB osteoarticulară sau alte tipuri de TB extrapulmonară, după cum hotărăsc clinicienii, cu abordare terapeutică multidisciplinară.

La pacienții cu meningită tuberculoasă, trebuie utilizată o terapie inițială adjuvantă cu corticosteroizi cu dexametazonă sau prednisolon redusă treptat timp de 6-8 săptămâni. *(Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor).*

La pacienții cu pericardită tuberculoasă, poate fi utilizată o terapie inițială adjuvantă cu corticosteroizi. *(Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).*

- **Meningita tuberculoasă:**

- ✓ Isoniazidum în doză mare și Pyrazinamidum pot atinge niveluri terapeutice în lichidul cefalorahidian și pot fi utile dacă tulpinile sunt sensibile.
- ✓ Levofloxacinum și Moxifloxacinum pătrund bine în sistemul nervos central (SNC), la fel ca Ethionamidum*/Protionamidum*, Cycloserinum*/Terizidonum*, Linezolidum și Imipenemum + Cilastatinum.
- ✓ Imipenemum penetrează bariera hemato-encefalică, dar copiii tratați cu Imipenemum au risc de a face convulsii, prin urmare, Meropenemum va fi administrat în meningită la copii.
- ✓ Ethambutolum va fi înlocuit cu Amikacinum*.
- ✓ Corticoizii se recomandă de rutină, cu excepția cazurilor cu rezistență la medicamente.
- ✓ Amikacinum și Streptomycinum* penetrează în SNC numai în cazul inflamației meningeale.
- ✓ Linezolidum penetrează bariera hemato-encefalică și a fost utilizat în tratamentul meningitei.
- ✓ Acidum para-aminosalicylicum și Ethambutolum au penetrare slabă în SNC, și nu vor fi administrați în meningita TB MDR.
- ✓ Sunt puține date privind penetrarea în SNC a Clofaziminum*, Bedaquilinum sau Delamanidum*.

- **Tuberculoza osteoarticulară:**

- ✓ Tratamentul chirurgical sau ortopedic se va asocia, la necesitate, tratamentului standardizat.

- **Pericardita tuberculoasă:**

- ✓ Se recomandă terapie standardizată cu asocierea corticoterapiei, excepție o au cazurile cu rezistență la medicamente.

- **Tuberculoza ganglionilor limfatici periferici:**

- ✓ Tratamentul poate fi prelungit până la 9 luni (datorită penetrației dificile a medicamentelor antituberculoase la nivelul leziunilor din TB ganglionară;
- ✓ La necesitate, se va asocia tratamentul local și cel chirurgical.

- **Empiemul tuberculos**

- ✓ Necesită asocierea tratamentului medicamentos antituberculos cu cel chirurgical.

Tratament chirurgical

- Deși intervenția chirurgicală este uneori necesară pentru diagnostic, ea joacă un rol redus în tratamentul TB extrapulmonare, fiind rezervată pentru managementul complicațiilor tardive ale bolii precum hidrocefalia, uropatia obstructivă, pericardita constrictivă și implicarea neurologică din boala Pott (TB spinală).
- Pentru ganglionii limfatici mari, fluctuanți, care par să fie pe cale să se scurgă spontan, aspirația sau incizia și drenajul pot fi benefice. Pentru a preveni complicațiile ulterioare și pentru a gestiona situații similare în timp util, poate fi necesară monitorizarea clinică la pacienții selectați.

C.2.5.2. Tuberculoza drogrezistentă

Caseta 24. Tuberculoza drogrezistentă: principii generale.

- Tuberculoza drogrezistentă include cazurile cu tuberculoză monorezistentă, polirezistentă, multidrogrezistentă, rezistență extinsă.
- Diagnosticul pentru cazurile de tuberculoză cu drogrezistență se va confirma în baza rezultatelor TSM.

Deciziile privind inițierea tratamentului, modificarea schemei/regimului și evaluarea cazului cu TB DR va fi luată de către Comitetul de Management al TB DR.

Caseta 25. Considerații cheie în tratamentul TB DR

Acces la TSM:

- OMS recomandă utilizarea testului molecular rapid aprobat ca test inițial pentru a detecta boala TB, precum și rezistența la mai mulți agenți anti-TB înainte de inițierea terapiei adecvate pentru toți pacienții cu TB.
- Testarea moleculară rapidă trebuie să fie disponibilă și accesibilă, pentru a asigura TSM pentru cel puțin Rifampicinum*, Isoniazidum și fluorochinolone, având în vedere că TSM pentru aceste medicamente este esențială pentru selectarea celui mai potrivit regim inițial pentru tratamentul TB DR.
- TSM pentru Rifampicinum* este obligatorie pentru toate cazurile, iar TSM pentru fluorochinolone este obligatorie în cazurile de rezistență demonstrată la Rifampicinum*.
- Dacă nu este detectată rezistența la Rifampicinum*, se recomandă testarea moleculară rapidă pentru rezistența la Isoniazidum, pentru a informa decizia dacă este necesar să se utilizeze regimul de tratare a Hr-TB.

Monitorizarea și managementul siguranței, furnizarea suportului pentru pacienți și managementul comorbidităților:

- Toate tratamentele oferite persoanelor cu TB MDR/RR trebuie să fie aliniate cu standardele recomandate de OMS, inclusiv îngrijirea și sprijinul centrat pe pacient, consimțământul informat, acolo unde este necesar, principiile bunei practici clinice, monitorizarea și managementul activ al siguranței medicamentelor antituberculoase (aDSM) și monitorizarea regulată a pacientului pentru a evalua eficacitatea regimului.
- Furnizorii de servicii medicale trebuie să ofere o monitorizare clinică și bacteriologică atentă pentru a evalua răspunsul la tratamentul TB, cu suport general de laborator pentru a monitoriza și gestiona reacțiile adverse și comorbiditățile.
- Furnizarea suportului social este esențială pentru a permite aderarea la tratament.

C.2.5.2.1. Tuberculoza rezistentă la Isoniazidum (Hr-TB).

Caseta 26. Tratamentul tuberculozei rezistente la Isoniazidum (Hr-TB).

- La pacienții cu tuberculoză confirmată, sensibilă la Rifampicinum* și rezistentă la Isoniazidum, se recomandă tratamentul cu Rifampicinum*, Ethambutolum, Pyrazinamidum și Levofloxacinum pentru o durată de 6 luni (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).
- La pacienții cu tuberculoză confirmată, sensibilă la Rifampicinum* și rezistentă la Isoniazidum, nu se recomandă adăugarea Streptomycinum* sau a altor agenți injectabili la regimul de tratament (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului*).

Regimul de bază poate fi rezumat ca:

Regimul Hr-TB: 6(H)RZE-Lfx

- Regimul de administrare a medicamentelor antituberculoase – **ZILNIC** pe toată durata tratamentului cu DOT/VST.
- Atunci când se utilizează forme medicamentoase de combinație cu doză fixă (CDF), Isoniazidum este inclusă, dar nu este obligatorie pentru regim.
- Dacă Levofloxacinum nu poate fi utilizată deoarece există rezistență sau intoleranță la fluorochinolone sau alte contraindicații pentru utilizarea fluorochinolonei, atunci 6(H)RZE poate fi prescris zilnic timp de 6 luni.
- Regimurile recomandate pentru tratamentul TB-Hr nu sunt împărțite într-o fază intensivă și una de continuare - acest lucru simplifică livrarea și monitorizarea tratamentului.
- Trebuie luate în considerare măsuri relevante pentru a sprijini aderarea, sprijinul social și utilizarea tehnologiilor digitale pentru a asigura rezultate favorabile ale tratamentului.
- Xpert MTB/RIF este test inițial pentru toți pacienții evaluați pentru TB.
- Cazurile în care TB este confirmată și rezistența la Rifampicinum* nu este detectată vor fi testate în continuare cu Xpert MTB/XDR sau LPA.
- Cultura pe medii lichidă poate înlocui LPA, dar întârzierea suplimentară în obținerea rezultatelor este un dezavantaj.

Caseta 27. Eligibilitate

- Regimul Hr-TB este recomandat odată ce rezistența la Isoniazidum* a fost confirmată și rezistența la Rifampicinum* exclusă. Rezistența la Rifampicinum* trebuie exclusă folosind teste moleculare rapide (de exemplu, Xpert MTB/RIF) înainte de a utiliza Levofloxacinum, pentru a evita tratamentul accidental al TB MDR/RR cu un regim inadecvat. Se efectuează și TSM rapid pentru fluorochinolone și Pyrazinamidum.
- Nu este recomandabil să se administreze un regim pentru TB-Hr decât dacă rezistența la Isoniazidum* este confirmată sau foarte suspectată (de exemplu, pacient cu TB confirmat care este contactul apropiat al unui caz documentat de TB-Hr). Acest lucru va evita utilizarea inutilă a Levofloxacinum și expunerea prelungită la Pyrazinamidum la pacienții cu TB care pot fi vindecați cu 2HRZE/4HR. Odată ce regimul Hr-TB a fost început, dacă rezultatele TSM inițiale dezvăluie sensibilitate la Isoniazidum*, regimul poate fi modificat astfel încât pacientul să finalizeze în mod eficient un curs de tratament de primă linie pentru TB.
- Recomandările se aplică atât adulților, cât și copiilor, inclusiv persoanelor cu HIV. Astfel, testarea HIV și tratamentul persoanelor care trăiesc cu HIV cu TARV sunt importante, iar scopul este de a începe TARV în 8 săptămâni de la inițierea tratamentului TB (indiferent de numărul de CD4) sau în primele 2 săptămâni la pacienții cu imunosupresie profundă (de exemplu, numărul de CD4 < 50 celule/mm³). Este probabil ca regimul să fie eficient și la pacienții cu TB-Hr extrapulmonară; cu toate acestea, se recomandă consultarea cu specialiști corespunzători.

- Hr-TB este confirmată după începerea tratamentului cu regimul 2HRZE/4HR (acesta include pacienții care au avut rezistență la Isoniazidum* nedagnosticată la început sau care au dezvoltat rezistență la Isoniazidum* în timpul tratamentului de primă linie) - în astfel de cazuri, testarea moleculară rapidă pentru rezistența la Rifampicinum* trebuie întreprinsă (sau repetată). Odată ce rezistența la Rifampicinum* a fost exclusă, se administrează un curs complet de 6 luni de (H)RZE-Lfx. Durata este determinată de necesitatea administrării Levofloxacinum timp de 6 luni, ceea ce implică de obicei că medicamentele de primă linie însoțitoare sunt luate mai mult de 6 luni. Un raport de rezistență în timpul tratamentului prezintă clinicianului o provocare, deoarece rezultatele pot să nu mai reflecte susceptibilitatea la medicamente a populației bacteriene actuale, în condițiile în care un regim inadecvat - uneori o monoterapie funcțională - ar fi putut favoriza dobândirea unei rezistențe suplimentare la intervalul. Descoperirea neașteptată a rezistenței la un agent ar trebui să-l determine pe clinician să repete TSM pentru alți agenți din regim. Exemplul din caseta 7.1 ilustrează o situație tipică care ar putea apărea.

Regimul de tratament pentru Hr-TB se va aplica în următoarele situații:

Hr-TB este confirmată înainte de începerea tratamentului TB

- Tratamentul cu (H) REZ – Levofloxacinum este început imediat.
- Dacă este convingere despre existența Hr-TB (de exemplu, contacte strânse ale unui caz cu sursă Hr-TB confirmată), dar rezultatele TSM sunt încă în curs, regimul poate fi introdus, în așteptarea confirmării de laborator a rezistenței la Isoniazidum, atât timp cât rezistența la Rifampicinum* a fost exclusă în mod fiabil.
- În cazul în care rezultatele TSM luate la început indică în cele din urmă sensibilitate la Isoniazidum, atunci Levofloxacinum este oprit și pacientul continuă tratamentul cu un regim 2HREZ / 4HR.

Hr-TB este confirmată după începerea tratamentului cu regimul 2HREZ / 4HR

- Aceasta include pacienții care au avut la început o rezistență la Isoniazidum nedagnosticată sau care au dezvoltat rezistență la Isoniazidum ulterior, în timpul tratamentului cu un regim de primă linie.
- În astfel de cazuri, testele moleculare rapide pentru rezistența la Rifampicinum* trebuie făcute (sau repetate).
- Odată ce rezistența la Rifampicinum* este exclusă, se administrează un curs complet de 6 luni de (H) REZ – Levofloxacinum.
- Durata este determinată de necesitatea administrării de Levofloxacinum timp de 6 luni, ceea ce implică, de regulă, că medicamentele de primă linie sunt luate mai mult decât aceasta.
- Când confirmarea rezistenței la Isoniazidum ajunge cu întârziere (de exemplu, 5 luni într-un regim de 2 HREZ/4HR), decizia de a începe 6 luni de (H) REZ - Levofloxacinum în acel moment depinde de starea clinică a pacientului și starea microbiologică.
- Un raport de rezistență în timpul tratamentului prezintă clinicianului o provocare, deoarece rezultatele pot să nu mai reflecte sensibilitatea la medicamente a populației bacteriene actuale, în condițiile în care un regim inadecvat - uneori o monoterapie funcțională - ar fi putut favoriza dobândirea unei rezistențe suplimentare în intervalul acesta.
- Descoperirea neașteptată a rezistenței la un agent trebuie să-l determine pe clinician să repete TSM pentru alți agenți din regim.

Dacă se detectează rezistență la Rifampicinum*, pacientul trebuie inițiat pe un regim de tratament de TB MDR recomandat.

Compoziția și durata regimului

- Durata tratamentului Hr-TB este determinată de necesitatea de a finaliza 6 luni dintr-un regim care conține fluorochinolone. Aceasta implică faptul că, atunci când Hr-TB este diagnosticată după începerea regimului pentru tratamentul TB sensibile, medicamentele însoțitoare (HRZE) ar ajunge să fie administrate mai mult de 6 luni.
- La pacienții cu boală cavitară și cu pozitivitate persistentă în frotiu și cultură de spută, prelungirea (H)RZE-Lfx peste 6 luni ar putea fi luată în considerare de la caz la caz.
- Prolungirea tratamentului crește riscul de toxicitate, în special cauzate de Pyrazinamidum și Ethambutolum, care sunt de obicei administrate doar timp de 2 luni în regimul de TB de primă linie. Dovezile revizuite pentru ghidul OMS privind TB-Hr au exclus recomandarea de a limita durata Pirazinamidei la mai puțin de 4 luni, atunci când se administrează o fluorochinolona.
- Levofloxacinum este fluorochinolona preferată pentru regimurile Hr-TB. Concentrația Moxifloxacinum scade semnificativ atunci când este combinată cu Rifampicinum*. Acest efect nu a fost raportat în cazul Levofloxacinum; de asemenea, Levofloxacinum pare să cauzeze mai puțin prelungire a intervalului QT decât Moxifloxacinum.

Levofloxacinum este inclusă în regimurile Hr-TB, cu excepția următoarelor situații:

- ✓ când rezistența la Rifampicinum* nu poate fi testată,
- ✓ când există rezistență documentată sau intoleranță cunoscută la fluorochinolone și
- ✓ când există o prelungire preexistentă a intervalului QT și
- ✓ sarcină.

Dacă o fluorochinolona nu poate fi utilizată, un pacient cu Hr-TB poate fi tratat în continuare cu 6(H)RZE; Streptomycinum* nu este necesară în astfel de cazuri.

- Pentru confortul pacientului și ușurința administrării, CDF HRZE poate fi utilizată pentru a trata TB-Hr (având în vedere că nu este disponibil în prezent nicio CDF RZE).
- Doza altor medicamente TB în regimul Hr-TB este aceeași ca și în regimul standardizat TB sensibile 2HRZE/4HR.
- Nu s-a demonstrat că includerea Isoniazidei în regimul terapeutic poate duce la beneficii sau vătămări substanțiale pentru pacienți; cu toate acestea, Isoniazidum* poate crește hepatotoxicitatea Pirazinamidei.
- Isoniazidum în doze mari (10-15 mg/kg pe zi) poate fi în continuare eficientă atunci când este utilizată în regimuri combinate în prezența mutațiilor inhA izolate legate de concentrația minimă inhibitoare scăzută, chiar și la „acetilatorii rapidi” (adică persoanele care metabolizează rapid Isoniazidum*). În prezența atât a mutațiilor inhA, cât și a katG, este puțin probabil ca adăugarea de Isoniazidum* (chiar și la o doză mare) să adauge valoare regimului.

Evaluarea unui scenariu tipic - un rezultat întârziat de TSM la un pacient cu un regim de primă linie:

Înainte de a începe regimul 2HRZE/4HR, un pacient cu TB sensibilă la Rifampicinum* confirmată de Xpert MTB/RIF primește o probă de spută trimisă la un laborator regional pentru TSM fenotipică. Rezultatele sunt returnate medicului curant 3 luni mai târziu; prezintă rezistență la Isoniazidum*. Între timp, pacientul a respectat regimul de tratament, a adăugat în greutate și nu are simptome timp de 2 luni.

La ce trebuie să se gândească și să facă medicul clinician?

- Având în vedere că rezultatele TSM au o vechime de 3 luni, tipul inițial de rezistență poate să nu mai fie indicativ pentru situația actuală, deoarece bacteriile ar fi putut dobândi rezistență suplimentară.
- De la începutul lunii a treia, pacientul ar fi trebuit să fie în faza de continuare cu Isoniazidum* și Rifampicinum* (de obicei în CDF); cu toate acestea, pacientul este efectiv în monoterapie cu Rifampicinum*. Este posibil ca rezistența la Rifampicinum* să se fi dezvoltat și trebuie verificată, chiar dacă progresul clinic sugerează că regimul funcționează. Xpert MTB/RIF trebuie repetat.

- Dacă este detectată rezistență la Rifampicinum*, pacientul trebuie să înceapă tratamentul pentru TB MDR.
 - Dacă nu este detectată rezistență la Rifampicinum*, pacientul trebuie trecut la regimul (H)RZE-Lfx timp de 6 luni. Trebuie efectuată DST pentru fluoroquinolone.
- Pacienții cu TB-Hr pot avea un risc mai mare de a dobândi rezistență suplimentară și TB MDR, care se pot manifesta în timpul aceluiași episod de tratament sau într-o recădere ulterioară. Efectul rezistenței suplimentare la Ethambutolum și Pyrazinamidum asupra tratamentului TB-Hr este neclar.

Caseta 28. Monitorizarea tratamentului

- Monitorizarea clinică a pacienților tratați cu Hr-TB urmează principii similare cu cele care se aplică altor regimuri de TB de primă linie.
- Monitorizarea bacteriologică a sputei urmează, în general, același program ca TB sensibilă, cu microscopie directă în lunile 2, 5 și 6. Este de dorit însă să se efectueze o cultură împreună cu frotiul microscopic (sau cel puțin în ultima lună de tratament) pentru a verifica orice rezistență emergentă, în special la Rifampicinum*. Non-răspunsul la tratament trebuie investigat cu TSM.
- Funcția ficatului și rinichilor și alte teste de sânge pot fi necesare, pe baza manifestărilor clinice și a medicamentelor utilizate.
- ECG pentru pacienții cu 6(H)RZE-Lfx nu este de obicei necesar, cu excepția cazului în care există alte riscuri pentru prelungirea intervalului QT.
- Medicamentele antituberculoase de primă linie pot provoca reacții adverse la medicamente, care sunt în mare parte ușoare, nu grave și autolimitante sau gestionabile cu măsuri de bază.
- Dacă clearance-ul creatininei este sub 30 ml/min, se recomandă ajustarea dozei, cu consultarea unui specialist. Reacțiile adverse la medicamente trebuie raportate.
- Pacienții care primesc regimul (H)REZ - Levofloxacinum trebuie monitorizați în timpul tratamentului folosind testele clinice și de laborator.
- Semnele de non-răspuns sau de eșec al tratamentului trebuie urmate cu TSM pentru rezistența la Rifampicinum* și pentru fluoroquinolone și Pyrazinamidum.
- Pentru a limita riscul obținerii unei rezistențe suplimentare, adăugarea de medicamente TB unice trebuie evitată la pacienții care rămân cu frotiu sau culturi pozitive după luna a 2-a de tratament, care nu prezintă un răspuns clinic favorabil și la cei fără rezultatele recente TSM.
- Ca în cazul oricărui alt medicament și regim de tratament antituberculos, sunt necesare precauții de siguranță pentru a asigura identificarea rapidă și gestionarea corespunzătoare a reacțiilor adverse.
- Monitorizarea clinică atentă este esențială pentru toți pacienții care primesc acest regim, în special teste ale funcției hepatice, având în vedere potențialul hepatotoxic al utilizării prelungite a Pyrazinamidum. Dacă este posibil, toți pacienții trebuie testați lunar pentru a identifica concentrațiile AST. Este recomandată monitorizarea lunară a pacienților cu risc ridicat, cum ar fi pacienții cu o hepatită virală sau cu antecedente de consum de alcool.

C.2.5.2.2. Tuberculoza multidrogrezistentă și tuberculoza cu rezistență extinsă

Caseta 29. Risc major pentru TB DR/MDR. Pentru a facilita orientarea clinică rapidă este necesar de a identifica persoanele care sunt cu risc sporit pentru TB DR/MDR.	
Bolnavi TB cu risc major pentru TB DR/MDR	Persoane cu risc major pentru TB DR/MDR
• Eșec din retratament cu medicamente anti-TB de linia întâi; • Caz nou de tuberculoză care provine din contactul cu MDR TB; • Eșec din caz nou la tratament cu medicamente anti-TB de linia întâi; • Pacienții cu sputa BAAR pozitivă la a II-a sau a III-a lună de tratament; • Recidivele de tuberculoză; • Pierduți din supraveghere pentru tratamentul anti-TB; • Tratament anterior cu întreruperi repetate; • Tratament anterior cu regim intermitent și/sau inadecvat, scheme incomplete.	• Contactii cu bolnavii TB DR/MDR; • Persoane care trăiesc cu HIV; • Comorbidități care favorizează tranzitul intestinal rapid sau malabsorbția; • Rezidenți și angajați din cadrul instituțiilor cu prevalență înaltă la TB DR: al instituțiilor specializate FP, închisori, aziluri etc.
Notă. În cazul pacienților cu o probabilitate înaltă a TB MDR este necesară inițierea unui regim de tratament empiric pentru TB MDR.	

Tabelul 6. Opțiuni de regim și factori care trebuie luați în considerare pentru selectarea regimurilor de tratament pentru pacienții cu TB MDR/RR [18, 19].

Regim	TB MDR/RR sensibilă la fluorochinolonă	TB pre-XDR	TB XDR	TB pulmonară extinsă	TB extrapulmonară
6 luni BPaLM/BPaL	Da (BPaLM)	Da (BPaL)	Nu	Da	Da - cu excepția TB SNC, TB miliară și TB osteoarticulară
9 luni peroral	Da	Nu	Nu	Nu	Da - cu excepția meningitei TB, TB miliară, TB osteoarticulară și TB pericardică
Lung individualizat de 18 luni	Da ^a /Nu	Da ^a /Nu	Da	Da	Da
Factori suplimentari care trebuie luați în considerare dacă sunt posibile mai multe regimuri	Intoleranță la medicamente sau evenimente adverse				
	Istoricul tratamentului, expunerea anterioară la medicamentele componente ale regimului sau probabilitatea eficacității medicamentului				
	Preferința pacientului sau a familiei				
	Accesul și costul medicamentelor componente ale regimului				
^a Când nu au putut fi utilizate regimurile BPaLM/BPaL de 6 luni și de 9 luni.					

Caseta 30. Regimul de 6 luni Bedaquilinum, Pretomanid, Linezolidum și Moxifloxacinum (BPaLM).

Acest regim trebuie să fie alegerea inițială pentru toți pacienții eligibili diagnosticați cu TB MDR/RR.

OMS recomandă utilizarea unui regim de tratament de 6 luni compus din Bedaquilinum, Pretomanid, Linezolidum (600 mg) și Moxifloxacinum (BPaLM), mai degrabă decât regimurile de 9 luni sau lungi (18 luni) la pacienții cu TB MDR/RR (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).

Notă.

1. Testarea sensibilității la medicamente (TSM) pentru fluorochinolone trebuie efectuată la persoanele cu TB MDR/RR și, deși nu trebuie să întârzie inițierea BPaLM, rezultatele testului trebuie să ghideze decizia dacă Moxifloxacinum poate fi reținută sau trebuie să fie renunțat la regim - în cazurile de rezistență documentată la fluorochinolone, BPaL fără Moxifloxacinum ar fi inițiat sau continuat.
2. Această recomandare se aplică:
 - a. Persoanelor cu TB MDR/RR sau cu TB MDR/RR și rezistență la fluorochinolone (TB pre-XDR).
 - b. Persoanelor cu TB pulmonară confirmată și toate formele de TB extrapulmonară, cu excepția TB care implică SNC, TB osteoarticulară și TB diseminată (miliară).
 - c. Adulților și adolescenților cu vârsta de 14 ani și peste.
 - d. Tuturor persoanelor, indiferent de statutul HIV.
 - e. Pacienților cu o expunere anterioară cu mai puțin de 1 lună la Bedaquilinum, Linezolidum, Pretomanid sau Delamanidum*. Când expunerea este mai mare de 1 lună, acești pacienți pot primi în continuare aceste regimuri dacă a fost exclusă rezistența la medicamentele specifice cu o astfel de expunere.
3. Această recomandare nu se aplică femeilor însărcinate și care alăptează din cauza dovezilor limitate privind siguranța Pretomanidului.
4. Doza recomandată de Linezolidum este de 600 mg o dată pe zi, atât pentru regimul BPaLM, cât și pentru regimul BPaL.

Eligibilitate

TSM pentru fluorochinolone trebuie efectuat la persoanele cu TB MDR/RR și, deși nu trebuie să întârzie inițierea BPaLM, rezultatele testului trebuie să ghideze decizia dacă Moxifloxacinum poate fi păstrată sau trebuie renunțată din regim - în cazuri de rezistență documentată la fluorochinolone, BPaL fără Moxifloxacinum ar fi inițiat sau continuat.

Regimul BPaLM/BPaL poate fi oferit pacienților cu TB MDR/RR în următoarele situații:

- ✓ TB pulmonară sau toate formele de TB extrapulmonară, cu excepția TB care implică SNC, TB osteoarticulară și TB diseminată (miliară);
- ✓ pacientul are vârsta de 14 ani sau mai mult;
- ✓ nicio alergie cunoscută la niciunul dintre medicamentele componente ale BPaLM;
- ✓ nicio dovadă de rezistență la Bedaquilinum, Linezolidum, Delamanidum* sau Pretomanid, sau pacientul nu a fost expus anterior la niciunul dintre medicamentele componente timp de 4 săptămâni sau mai mult; când expunerea la medicamentele componente este mai mare de 4 săptămâni, pacientul poate primi regimuri BPaLM dacă a fost exclusă definitiv rezistența la medicamentele specifice cu o astfel de expunere;
- ✓ toate persoanele indiferent de statutul HIV;
- ✓ fără TB XDR conform definițiilor OMS din 2021; și
- ✓ pacienta nu este însărcinată sau alăptează sau, dacă pacienta este o femeie în premenopauză, este dispusă să utilizeze metode contraceptive eficiente.
- În cazuri de posibilă rezistență la fluorochinolone (de exemplu, un istoric de > 4 săptămâni de utilizare a fluorochinolonei sau contact strâns cu o persoană infectată cu o tulpină rezistentă la

fluorochinolone), cel mai bine este să inițiezi un regim BPaLM până când TSM pentru fluorochinolone este disponibil, pentru a decide dacă Moxifloxacinum trebuie continuată.

- Dacă rezultatul TSM cu fluorochinolone nu este niciodată determinat sau nu este realizat, regimul BPaLM trebuie utilizat pe tot parcursul.
- Acest lucru se face adesea chiar dacă se suspectează rezistența la fluorochinolone, deoarece toxicitatea adăugării de Moxifloxacinum este scăzută și unii pacienți cu utilizarea anterioară a fluorochinolonei sau cazuri de contact pot fi încă infectați cu tulpini sensibile.
- Dacă rezistența este foarte probabilă (adică un tratament cu o fluorochinolona a eșuat sau pacientul este un contact apropiat cu un caz rezistent la fluorochinolone și este puțin probabil să facă tuberculoză dintr-o altă sursă sau într-un cadru cu o prevalență ridicată a rezistenței la fluorochinolone și în absența TSM) este rezonabil să se omită Moxifloxacinum și să se utilizeze regimul BPaL pentru tratament.
- Expunerea anterioară la Delamanidum* poate sugera rezistență încrucișată la Pretomanid, iar expunerea la Clofaziminum* poate sugera rezistență încrucișată la Bedaquilinum. Trebuie subliniată prudența în astfel de situații și, acolo unde este posibil, dacă este disponibilă DST pentru Clofaziminum*, Bedaquilinum sau Delamanidum*, aceasta trebuie utilizată.

Compoziția și durata regimului

- Durata tratamentului cu BPaLM - 6 luni (26 de săptămâni);
- BPaL - posibilitatea extinderii la 9 luni (39 de săptămâni) dacă culturile de spută sunt pozitive între lunile 4 și 6.
- Toate medicamentele din regim trebuie să fie utilizate pe toată durata tratamentului, inclusiv o posibilă extindere de la 26 la 39 de săptămâni (când se utilizează BPaL).
- În mod ideal, dozele lipsă din toate cele trei sau patru medicamente din regim trebuie evitate; cu toate acestea, dacă dozele sunt omise, orice întrerupere mai lungă de 7 zile trebuie compensată prin prelungirea duratei tratamentului (pentru numărul de doze omise); prin urmare, 26 sau 39 de săptămâni de doze prescrise trebuie completate într-o perioadă totală de 7 sau, respectiv, 10 luni.

Regim BPaLM

Regimul BPaLM include patru componente - Bedaquilinum, Pretomanid, Linezolidum și moxifloxacin. Bedaquilinum, Linezolidumul și Moxifloxacinum sunt utilizate atât în regimul de 9 luni, cât și în regimurile lungi pentru TB MDR/RR. La inițierea regimului, este important să se asigure că pacienții nu au fost expuși anterior la Bedaquilinum, Linezolidum, Pretomanid sau Delamanidum* pentru o durată mai mare de 1 lună. Când expunerea este mai mare de 1 lună, acești pacienți pot primi în continuare aceste regimuri dacă a fost exclusă rezistența la medicamentele specifice cu o astfel de expunere.

- În regimul BPaLM, Pretomanid se administrează la 200 mg o dată pe zi.
- Bedaquilinum se administrează la 400 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni, apoi 200 mg de trei ori pe săptămână după aceea, conform etichetei produsului.
- Cu toate acestea, în studiul ZeNix, Bedaquilinum a fost administrată la 200 mg pe zi timp de 8 săptămâni, urmată de 100 mg pe zi; aceasta este o modalitate alternativă de administrare a Bedaquilinum, care poate fi mai convenabilă pentru pacienți și furnizorii de servicii medicale, deoarece permite dozarea zilnică a tuturor medicamentelor pe tot parcursul regimului.
- Doza de Linezolidum este de 600 mg o dată pe zi și de Moxifloxacinum de 400 mg o dată pe zi.

Tabelul 7. Dozarea medicamentelor componente pentru adulți și adolescenți (cu vârsta > 14 ani) pentru BPaLM

Medicament	Doza
Bedaquilinum (comprimat de 100 mg)	400 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni, apoi 200 mg de 3 ori pe săptămână

	SAU 200 mg pe zi timp de 8 săptămâni, apoi 100 mg pe zi
Pretomanid (comprimat de 200 mg)	200 mg o dată pe zi
Linezolidum (comprimat de 600 mg)	600 mg o dată pe zi
Moxifloxacinum (comprimat de 400 mg)	400 mg o dată pe zi

Modificările de doză pentru Bedaquilinum, Moxifloxacinum și Pretomanid nu sunt permise. Având în vedere lipsa de dovezi pentru utilizarea altor fluorochinolone, GDG nu poate recomanda în prezent înlocuirea Moxifloxacinum cu Levofloxacinum.

Este de preferat să se continue Linezolidum la doza completă pe toată durata; cu toate acestea, doza de Linezolidum poate fi redusă la 300 mg sau poate fi întreruptă (și reluată atunci când este posibil) dacă există o toxicitate semnificativă (în funcție de severitatea reacțiilor adverse specifice sau a reacțiilor adverse grave) asociată cu Linezolidum, inclusiv nevrita optică, neuropatie periferică sau mielosupresie. Modificarea dozei de Linezolidum trebuie evitată, dacă este posibil, în primele 9 săptămâni de terapie.

Regimul BPaL

- Regimul BPaL poate fi prescris celor la care s-a dovedit rezistență la fluorochinolone.
- În cazuri de posibilă rezistență la fluorochinolone (de exemplu, un istoric de > 4 săptămâni de utilizare a fluorochinolonei sau contact strâns cu o persoană infectată cu o tulpină rezistentă la fluorochinolone), cel mai bine este să utilizați regimul BPaLM până când este disponibil TSM pentru fluorochinolone, pentru a decide dacă sau nu Moxifloxacinum trebuie continuată.
- În cazul în care TSM este în așteptare, BPaLM poate fi începută, renunțând ulterior la Moxifloxacinum din regim odată ce rezistența la fluorochinolone este confirmată.
- Regimul BPaL utilizează aceleași doze pentru Pretomanid, Bedaquilinum și Linezolidum ca și regimul BPaLM.
- Dacă rezistența la fluorochinolone este dobândită în timp ce o persoană este în regimul BPaLM, în absența dovezilor de rezistență dobândită la alte medicamente, Moxifloxacinum poate fi omisă și BPaL trebuie continuat, deoarece nu există niciun beneficiu suplimentar în continuarea unui medicament inefficient care ar putea avea toxicități.
- Dacă rezistența la Bedaquilinum, Linezolidum sau Pretomanid este confirmată sau suspectată, se consideră că tratamentul a eșuat și persoanele trebuie îndrumate către regimul individualizat lung.

Durata tratamentului

- La pacienții sensibili la fluorochinolone poate fi inițiat regimul BPaLM timp de 6 luni (26 de săptămâni).
- În cazul rezistenței la fluorochinolone, identificată după inițierea tratamentului, Moxifloxacinum poate fi întreruptă și regimul poate fi continuat ca BPaL.
- Când regimul este BPaL de la început sau este schimbat în BPaL, acesta poate fi prelungit la 9 luni (39 săptămâni) (continuând de la începutul terapiei cu BPaLM/BPaL). Această extindere a regimului BPaL poate apărea în cazurile în care există o lipsă de conversie a culturii sau de răspuns clinic (pe baza aprecierii clinice a medicului curant) între lunile 4 și 6.
- Întreruperea tratamentului de până la 1 lună poate fi adăugată la durata totală a tratamentului dacă este necesar să se recupereze dozele uitate.
- Întreruperea temporară a regimului complet este permisă pentru suspiciunea de toxicitate legată de medicament. Reintroducerea regimului complet ar putea fi luată în considerare după o întrerupere de cel mult 14 zile de întrerupere consecutivă a tratamentului sau până la 4 săptămâni cumulate de întrerupere neconsecutivă a tratamentului. Dozele pierdute trebuie compensate și adăugate la durata tratamentului.

- Persoanele care trec de la BPaLM la BPaL trebuie să ia în considerare data de începere a tratamentului la aceeași cu data de inițiere a BPaLM, deoarece pacientul a rămas sub tratament cu trei medicamente eficiente pe toată perioada de tratament.

Întreruperea tratamentului

- Regimul BPaLM/BPaL poate fi necesar să fie întrerupt la unii pacienți.
- În astfel de cazuri, pacienții trebuie evaluați și tratamentul trebuie trecut la un regim individualizat lung, pe baza recomandărilor pentru proiectarea regimului folosind gruparea prioritară a medicamentelor.
- Cele mai frecvente situații în care regimul poate fi întrerupt sunt eșecul tratamentului, incapacitatea de a utiliza Linezolidum timp suficient din cauza reacțiilor adverse (discutate mai sus) sau sarcina care apare în timpul tratamentului.
- **Pentru pacientele care rămân însărcinate în timpul tratamentului, va fi necesară întreruperea regimului BPaLM/BPaL și prescrierea unui alt regim.**

Persoanele care trăiesc cu HIV

- PTH pot fi înscrși în regimul BPaLM/BPaL, indiferent de numărul de CD4; cu toate acestea, trebuie avut precauții când numărul de CD4 este sub 100 celule/mm .
- Este important să se ia în considerare interacțiunile medicament-medicament atunci când se administrează în combinație medicamente antituberculoase și HIV.
- Medicamentul antiretroviral Efavirenzum* induce metabolismul Bedaquilinum, astfel încât administrarea sa concomitentă cu Bedaquilinum poate duce la o expunere redusă la Bedaquilinum și la pierderea activității; prin urmare, coadministrarea trebuie evitată.
- De asemenea, Efavirenzum* reduce semnificativ concentrația Pretomanid; prin urmare, ar trebui utilizat un agent antiretroviral alternativ (potențial Dolutegravirum, deși în prezent nu există dovezi suficiente pentru acest lucru) dacă se ia în considerare Pretomanid sau regimul BPaLM/BPaL.
- Ritonavirumul poate crește expunerea la Bedaquilinum, ceea ce ar putea crește riscul de reacții adverse legate de Bedaquilinum; cu toate acestea, riscul crescut nu a fost observat în studiile care au administrat ambele medicamente concomitent.
- Persoanele cărora li se prescriu atât Bedaquilinum, cât și Ritonavirum trebuie monitorizate îndeaproape pentru evenimente adverse, inclusiv prelungirea intervalului QTc.
- Regimurile care includ Zidovudinum trebuie evitate, dacă este posibil, deoarece atât Zidovudinum*, cât și Linezolidum pot provoca toxicitate pentru nervii periferici și se știe că au toxicitate încrucișată pentru mielosupresie.

Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea răspunsului la tratament și atribuirea rezultatelor

- Răspunsul la tratament trebuie monitorizat pe baza microscopiei și culturii lunare a microscopiei sputei (ideal la aceeași frecvență).
- Persoanele care primesc regimul BPaLM/BPaL trebuie monitorizate pentru a evalua eficacitatea și siguranța regimului.
- Având în vedere că regimul BPaLM/BPaL este un regim nou și scurt, care include medicamente noi, este, de asemenea, important să urmăriți pacienții după finalizarea tratamentului, pentru a vă asigura că nu există recidive ale tratamentului sau evenimente adverse neașteptate.

Definiția actualizată a eșecului tratamentului include situațiile în care regimul de tratament al unui pacient a fost întrerupt sau schimbat definitiv la un nou regim de tratament, din cauza oricăreia dintre următoarele:

- **Reacții adverse la medicament** - Dacă Bedaquilinum sau Pretomanid trebuie suspendate definitiv din cauza toxicității severe, va trebui întreruptă întregul regim și va trebui luată în considerare un regim de tratament individualizat mai lung. În cazul în care Moxifloxacinum în monoterapie trebuie suspendată în regimul BPaLM, regimul poate fi continuat ca regim BPaL.

Dacă Linezolidumul în monoterapie trebuie suspendat atunci când timpul rămas pentru finalizarea regimului este mai mic de 8 săptămâni, tratamentul trebuie finalizat cu medicamentele rămase în regim.

- **Răspuns bacteriologic sau clinic slab la tratament** - Dacă există dovezi bacteriologice de culturi pozitive persistente sau răspuns clinic slab, trebuie luată în considerare o schimbare a regimului de tratament. Eșecul bacteriologic pentru BPaLM/BPaL este marcat de o cultură de spută pozitivă persistentă (fără conversie sau reversie) din luna 4 până la sfârșitul tratamentului (după 6 luni pentru BPaLM și după 9 luni pentru BPaL). În cazul în care o persoană nu răspunde la regimul BPaLM/BPaL, pacientul trebuie transferat la un regim individualizat lung și trebuie să i se acorde suport adecvat pentru tratament. La astfel de pacienți, TSM, acolo unde este disponibil, este important pentru a ghida proiectarea următorului regim.
- Rezistența medicamentoasă dobândită la medicamente în regimul BPaLM/BPaL - Dacă rezistența la medicamentele componente BPaLM/BPaL (cu excepția Moxifloxacinum) este dobândită în timpul tratamentului (adică TSM inițial este susceptibil și monitorizarea culturii demonstrează rezistență), va fi necesar să se întrerupă regimul.

În cele din urmă, există dovezi tot mai mari ale rezistenței la Bedaquilinum și la Linezolidum care sunt exprimate în tulpinile de *M. tuberculosis*, în special pentru cei care au fost expuși anterior la oricare dintre medicamente. Capacitatea de a monitoriza apariția rezistenței cu TSM va fi esențială în controlul, tratarea și prevenirea apariției și răspândirii tulpinilor rezistente de infecție.

Monitorizarea siguranței

Supravegherea activă a evenimentelor adverse este esențială pentru a asigura siguranța și pentru a minimiza morbiditatea pe termen scurt și lung a pacienților. Pacienții trebuie să fie supuși unei evaluări adecvate la începutul tratamentului (de referință) și în timpul tratamentului și după tratament. Programul de monitorizare trebuie să ia în considerare următoarele:

- monitorizarea de laborator și ECG trebuie continuată la intervale lunare pe durata tratamentului (adică 9 luni în cazul prelungirii tratamentului);
- în cazul tulburărilor electrolitice, anomaliilor hematologice sau ECG se pot efectua monitorizări mai frecvente; și
- monitorizarea mai frecventă poate fi recomandabilă în situații specifice; de exemplu, la persoanele în vârstă, persoanele cu HIV, cei afectați de hepatită (cauzată de virusul hepatitei B sau virusul hepatitei C), cei cu diabet zaharat, cei cu insuficiență hepatică sau renală moderată până la severă sau cei cu insuficiență inițială anemie sau tulburări de vedere (de exemplu, glaucom, cataractă sau daltonism).

Tabelul 8. Un exemplu de program al examinărilor de monitorizare inițiale, de rutină și post-tratament pentru regimul BPaLM/BPaL

Examinare	Prima vizită	2 săptămâni	La fiecare 3 luni	Lunar	Finele tratamentului	6 și 12 luni posttratament
Investigații clinice						
Evaluarea clinică	+	+		+	+	+
Evaluarea psihosocială ^b	+	+		+	+	+
Greutate /IMC	+	+		+	+	+
Stare de performanță	+					
Sceening pentru neuropatia periferică	+	+		+	+	

Caseta 31. Regimul peroral de 9 luni.

- **OMS recomandă utilizarea regimului peroral de 9 luni, mai degrabă decât regimurilor lungi (18 luni) la pacienții cu TB MDR/RR și la care rezistența la fluorochinolone a fost exclusă** (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Regimul peroral de 9 luni cuprinde Bedaquilinum (utilizată timp de 6 luni), în asociere cu Levofloxacinum/Moxifloxacinum, Ethionamidum*, Ethambutolum, Isoniazidum* (doză mare), Pyrazinamidum și Clofaziminum* (timp de 4 luni, cu posibilitatea de extindere la 6 luni, dacă pacientul rămâne cu frotiu pozitiv la sfârșitul a 4 luni); urmat de tratament cu Levofloxacinum/Moxifloxacinum, Clofaziminum*, Ethambutolum și Pyrazinamidum (timp de 5 luni). Ethionamidum* poate fi înlocuită cu 2 luni de Linezolidum (600 mg pe zi).
- La pacienții eligibili cu TB MDR/RR, poate fi utilizat regimul peroral de 9 luni și că 2 luni de Linezolidum pot fi utilizate ca alternativă la 4 luni de Ethionamidum* în decurs de 9 luni acest regim scurt.

Eligibilitate

Pentru acest regim trebuie luate în considerare mai multe criterii de eligibilitate, cu considerații suplimentare pentru utilizarea Linezolidum în locul Ethionamidum*.

Regimul peroral de 9 luni (fie cu Ethionamidum*, fie cu Linezolidum) poate fi oferit următorilor pacienți cu TB MDR/RR (unde a fost confirmată rezistența la cel puțin Rifampicinum* și a fost exclusă rezistența la fluorochinolone):

- Pacienților fără rezistență documentată sau suspectată ineficacitate a Bedaquilinum, Clofaziminum* sau Ethionamidum* sau Linezolidum (oricare dintre acestea este luat în considerare pentru includerea în regim);
- pacienților care nu au fost expuși la un tratament anterior cu Bedaquilinum, fluorochinolone, Clofaziminum* sau Ethionamidum* sau Linezolidum (oricare dintre acestea este considerat pentru includerea în regim) pentru mai mult de 1 lună - când expunerea anterioară la medicament este mai mare de 1 lună, pacienții pot primi în continuare acest regim dacă a fost exclusă rezistența la medicamentul specific cu o astfel de expunere;
- pacienților fără boală TB extinsă sau severă și fără TB extrapulmonară severă;
- persoanelor care trăiesc cu sau fără HIV;
- femeilor însărcinate sau care alăptează: aceste paciente pot fi considerate eligibile pentru regimul de 9 luni care conține Linezolidum, dar nu trebuie să primească regimul de 9 luni care conține Ethionamidum*; și
- adulților fără confirmare bacteriologică a TB sau tipul de rezistență, dar care necesită tratament TB MDR/RR pe baza semnelor și simptomelor clinice ale TB (inclusiv constatări radiologice) și antecedente de contact cu cineva cu TB MDR/RR confirmată: acești pacienți pot fi eligibil pentru acest regim pe baza profilului de rezistență la medicamente al izolatului obținut din cazul indice cel mai probabil.

Linezolidum este asociat cu o toxicitate considerabilă, ceea ce necesită o monitorizare atentă a semnelor de suprimare a măduvei osoase și neuropatii. Nevrita optică și neuropatiile periferice tind să fie raportate după 2 luni de tratament cu Linezolidum, în timp ce mielosupresia este semnificativ dependentă de doză și este mai probabil să apară în primele 2 luni de expunere la medicament. Cu toate acestea, Linezolidum este mult mai eficient decât Ethionamidum* și ajută la menținerea unui regim relativ eficient, în special în cazurile de TB MDR/RR unde sunt așteptate rezultatele TSM fenotipice pentru a confirma sensibilitatea la fluorochinolone. Prin urmare, regimul peroral de 9 luni care conține Linezolidum (în loc de Ethionamidum*) trebuie oferit ori de câte ori este posibil pacienților care îndeplinesc criteriile de eligibilitate de mai sus, precum și următoarele:

- ✓ hemoglobina serică peste 8 g/dL, neutrofile peste $0.75 \times 10^9/L$ și trombocite peste $150 \times 10^9/L$ la începutul tratamentului; și
- ✓ nicio dovadă de neuropatie periferică severă, sau vreun semn sau suspiciune de nevrită optică, la începutul tratamentului.

- Regimul peroral de 9 luni cu Ethionamidum* în loc de Linezolidum sau un regim lung fără Linezolidum pot fi opțiuni mai potrivite pentru pacienții cu hemoglobină, neutrofile sau trombocite foarte scăzute, neuropatie periferică severă sau îngrijorări privind vederea.
- Neuropatia periferică ușoară sau moderată (gradul 1 sau 2) poate fi, de asemenea, un motiv suficient pentru a oferi un regim de 9 luni care utilizează Ethionamidum*, pe baza preferinței pacientului după ce a discutat despre riscurile și beneficiile neîncluderii Linezolidum. Regimul care conține Ethionamidum* trebuie evitat la femeile însărcinate sau care alăptează.
- Decizia cu privire la regimul care oferă cea mai bună opțiune de vindecare la un pacient poate depinde și de alte considerente; de exemplu, preferințele pacienților și ale medicilor, povara de pastile, formele medicamentoase, datele TSM, fezabilitatea monitorizării reacțiilor adverse ale medicamentelor și disponibilitatea serviciilor de transfuzie de sânge sau a serviciilor de oftalmologie, dacă este necesar.
- Dacă regimul peroral de 9 luni TB MDR/RR (cu Linezolidum sau Ethionamidum*) nu poate fi utilizat, pacientul trebuie reevaluat pentru eligibilitatea sa pentru un alt regim adecvat, fie BPaLM/BPaL, fie un regim lung pentru TB MDR.

Compoziția și durata regimului

Cele două variante ale regimului de 9 luni TB MDR/RR recomandat de OMS în 2022 sunt descrise mai jos.

Varianta cu Ethionamidum*

Varianta cu Ethionamidum* implică inițierea Bedaquilinum, Levofloxacinum/Moxifloxacinum, Clofaziminum*, Ethionamidum*, Ethambutolum, Isoniazidum* (doză mare) și Pyrazinamidum. Toate cele șapte medicamente sunt administrate timp de 4 luni, cu posibilitatea de a se prelungi până la 6 luni dacă sputa pacientului rămâne bacteriologic pozitivă la sfârșitul celei de-a patra luni de tratament. Ethionamidum* și Isoniazidum* în doze mari se renunță după 4 sau 6 luni, în funcție de decizia de prelungire a tratamentului pe baza statusului frotiului la luna 4 de tratament. Aceasta este urmată de 5 luni de tratament cu Levofloxacinum/Moxifloxacinum, Clofaziminum*, Ethambutolum și Pyrazinamidum. Bedaquilinum se administrează de obicei timp de 6 luni, dar poate fi prelungită până la 9 luni, mai ales dacă faza inițială este prelungită de la 4 la 6 luni din cauza lipsei de conversie a sputei în luna 4.

Regimul este rezumat astfel:

4-6 Bdq_(6 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E

Faza inițială: 4-6 Bdq_(6 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto

Faza de continuare: 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E

Varianta cu Linezolidum

Varianta cu Linezolidum implică inițierea Bedaquilinum, Linezolidum, Levofloxacinum/Moxifloxacinum, Clofaziminum*, Ethambutolum, Isoniazidum* (doză mare) și Pyrazinamidum. Linezolidum se administrează numai în primele 2 luni de tratament. Monitorizarea clinică și hematologică este crucială pentru a detecta precoce evenimentele adverse asociate Linezolidum, în special evenimentele hematologice (scăderea bruscă sau semnificativă a hemoglobinei, neutrofilelor sau trombocitelor). După primele 2 luni, restul de șase medicamente sunt administrate pentru încă 2 luni (cu posibilitatea de a prelungi cu încă 2 luni dacă sputa pacientului rămâne bacteriologic pozitivă la sfârșitul celei de-a patra luni de tratament). Doza mare de Isoniazidum* se renunță după 4 sau 6 luni, în funcție de decizia de prelungire a tratamentului pe baza rezultatului frotiului la luna a 4-a de tratament. Aceasta este urmată de 5 luni de tratament cu Levofloxacinum/Moxifloxacinum, Clofaziminum*, Ethambutolum și Pyrazinamidum. Bedaquilinum se administrează de obicei timp de 6 luni, dar poate fi prelungită la 9 luni, mai ales dacă faza inițială este prelungită de la 4 la 6 luni din cauza unui rezultat pozitiv al frotiului de spută în luna 4.

Regimul este rezumat astfel:

4-6 Bdq_(6 m)-Lzd(2 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E

Faza inițială: 4-6 Bdq_(6 m)-Lzd(2 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh

Comutarea între regimurile de tratament

- Dacă un pacient începe regimul de 9 luni TB MDR/RR, dar ulterior se constată că nu este eligibil după detectarea rezistenței *M. tuberculosis* la fluorochinolone, pacientul trebuie să treacă la un regim diferit. Acești pacienți ar putea fi eligibili pentru un regim BPaL de 6 luni dacă expunerea lor anterioară la Bedaquilinum și Linezolidum a fost mai puțin de 1 lună și nu există rezistență demonstrată la niciuna dintre componentele regimului BPaL. Regimul BPaL poate fi luat în considerare numai dacă pacientul îndeplinește criteriile de eligibilitate și regimul este disponibil și fezabil în context.
- În cazurile în care un pacient eligibil începe un regim de 9 luni TB MDR/RR, dar o rezistență suplimentară este detectată mai târziu în timpul tratamentului (după ce TSM inițial a indicat sensibilitatea la medicamentele din grupele A și B), se poate presupune că rezistența a apărut în acea perioadă de expunere la medicamente; astfel de pacienți trebuie luați în considerare pentru un rezultat al tratamentului de eșec și nu trebuie să continue cu regimul de 9 luni. Regimul BPaL de 6 luni nu trebuie oferit acestor pacienți, deoarece este posibil să fi avut loc amplificarea la Linezolidum și Bedaquilinum, medicamente cheie în regimul BPaLM/BPaL. Pacientul trebuie să treacă la un regim lung individualizat, cu TSM fenotipică repetată pentru a ghida compoziția regimului lung.
- Pacienții care încep un regim de BPaLM/BPaL de 6 luni pot trece la regimul de 9 luni peroral, dacă este necesar, cu condiția să îndeplinească criteriile de eligibilitate necesare pentru regimul de 9 luni. Acest lucru poate fi justificat atunci când toxicitatea la Linezolidum se dezvoltă devreme în regimul BPaLM/BPaL și necesită un regim de 9 luni cu Ethionamidum*.
- Pacienții care încep cu un regim lung, dar care ulterior sunt eligibili pentru regimul peroral de 9 luni pot trece la regimul de 9 luni dacă acest lucru se face în prima lună de la începerea tratamentului. Există puțină experiență în trecerea de la regimuri lungi la regimuri scurte în acest fel; prin urmare, monitorizarea clinică și colectarea adecvată a datelor sunt importante pentru a informa recomandările viitoare de tratament.
- Pacienții care nu au fost monitorizați după începerea regimului peroral de 9 luni sunt probabil să fi avut mai mult de 1 lună de expunere la medicamente cheie în cadrul regimului de 9 luni. În cazul în care astfel de pacienți revin la îngrijire și necesită tratament TB MDR/RR în viitor, regimul peroral de 9 luni poate fi în continuare considerat o opțiune de tratament dacă rezistența la Bedaquilinum, fluorochinolone, Clofaziminum* și Ethionamidum* sau Linezolidum (oricare este considerată pentru includerea în regim) este exclusă și toate celelalte criterii de eligibilitate relevante sunt îndeplinite. În astfel de cazuri, TSM pentru medicamentele cheie din acest regim este probabil să dureze ceva timp; prin urmare, pacienții ar putea fi nevoiți să inițieze un regim individualizat lung în așteptarea rezultatelor TSM.

Tabela 9. Monitorizarea pacienților cărora li se administrează regimul peroral de 9 luni TB MDR/RR				
În timpul tratamentului	Prima vizită	Lunile 0-2	Lunile 3-6	Lunile 7-9 (sau 11)
Istoricul și examenul clinic ^a	+	+	+	+
Instruirea și consilierea privind aderența la tratament	+	+	După cum este necesar pe tot parcursul tratamentului	
Consumul de substanțe și evaluarea sănătății mintale (cu intervenții și sprijin adecvat)	+	+	+	+
Greutate / înălțime / IMC (și suport nutrițional)	+	+	+	+
Planificare familială și testare la sarcină	+	+	+	+
Microscopia și cultura sputei (TSM dacă este indicat)	+	+	+	+
Radiografia toracică (sau altă evaluare radiologică)	+		+	
Testarea la HIV	+		+	+
Glicemie din deget	+	Repetăți regulat dacă sunt indicații clinice		
Hemoleucograma completă și diferențială (dacă pacientul primește Lzd)	+	+	Repetăți dacă sunt indicații clinice	
Teste ale funcției hepatice (cel puțin ALAT, ASAT și bilirubină)	+	Repetăți în mod regulat dacă este indicat clinic: voma, durere în cadranul superior drept al abdomenului, icter sau dacă persoana nu se simte bine sau are vreo dovadă de leziune hepatică		
Creatinina	+	Repetăți în mod regulat dacă este indicat clinic: (adică dacă persoana se simte rău sau dacă valoarea inițială a creatininei a fost anormală sau este necesară dozarea medicamentului renal)		
Electrolitii serici		Repetăți în mod regulat dacă este indicat clinic (adică dacă persoana se simte rău, vărsă, are diaree sau are prelungirea intervalului QTcF)		
TSH (dacă se administrează Eto)	+	Repetăți la 3 luni dacă se administrează Eto sau când QTcF este prelungit		
ECG (calculați QTcF)	+	+	+	+
Screening-ul neuropatiei periferice și acuității vizuale (dacă se administrează Lzd)	+	+	Repetăți regulat dacă sunt indicații clinice	
^a Evaluarea clinică a semnelor sau simptomelor TB și a reacțiilor adverse.				

Caseta 32. Regimuri lungi.

La pacienții cu TB MDR/RR cu regimuri lungi, toate trei medicamente din grupa A și cel puțin un medicament din grupa B trebuie să fie incluși pentru a se asigura că tratamentul începe cu cel puțin patru medicamente antituberculoase care pot fi eficiente și că cel puțin trei medicamente sunt incluși pentru restul tratamentului dacă Bedaquilinum este întreruptă. Dacă sunt utilizați doar unul sau două medicamente din grupa A, trebuie să fie incluse ambele medicamente din grupa B. Dacă regimul nu poate fi compus numai cu medicamentele din Grupele A și B, medicamentele din Grupa C sunt adăugați pentru a o completa (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).

Proiectarea regimurilor lungi (18-20 luni) se bazează pe gruparea medicamentelor recomandate pentru utilizare în regimuri lungi pe baza profilului de rezistență la medicamente (Tabelul 6.1).

În condiții ideale, doar o mică proporție dintre pacienții cu TB MDR/RR trebuie să opteze pentru regimuri lungi, deoarece această indicație este în principal pentru cei care nu pot beneficia nici de BPaLM/BpaL, nici de regimul peroral de 9 luni. Motivele pentru care nu se utilizează regimurile scurte pot fi legate de vârsta pacienților, rezistența suplimentară (inclusiv rezistența la fluorochinolone și alte medicamente din grupa A; adică TB XDR), intoleranța la medicamentele cheie utilizate în regimuri scurte, severitatea bolii, sarcină, anumite tipuri de TB extrapulmonară sau alte complicații care necesită o abordare individualizată.

În multe dintre aceste circumstanțe, doar medicamentele mai puțin puternice și mai toxice sunt lăsate pentru a fi utilizate pentru tratament și, prin urmare, sunt necesare regimuri îndelungate pentru a vindeca fără recidivă. Regimurile lungi, mai ales dacă condițiile clinice sunt complexe (de exemplu, boală avansată cu o povară mai mare de bacili și boală severă care afectează organele critice) sunt de obicei asociate cu o probabilitate mai mare de toxicitate, din cauza unor factori precum expunerea mai lungă la medicamente, intoleranță mai mare, efecte adverse și mai mare potențialul de interacțiuni medicament-medicament la pacienții în stare critică.

Toate aceste condiții care pot duce la regimuri mai puțin prietenoase cu pacientul, cu o povară mai mare a comprimatelor și toxicitate, pot crește probabilitatea unor rezultate nefavorabile ale tratamentului, cum ar fi eșecul tratamentului, pierderea din supraveghere și deces. Toți pacienții cu TB DR au nevoie de o abordare centrată pe pacient, cu sprijin pentru aderența la tratament și aDSM, dar în regimurile mai lungi aceste activități devin mai cruciale. Pacienții vor avea nevoie de sprijin pentru a depăși greutățile asociate cu tuberculoza și tratamentul acesteia, inclusiv provocările zilnice de aderență, reacțiile adverse la medicamente, costurile indirecte și stigmatizarea.

Eligibilitate

Un regim de tratament lung trebuie propus în principal atunci când nu se poate utiliza regimul BPaLM/BpaL sau de 9 luni.

Un regim lung va fi utilizat în următoarele situații:

- TB extrapulmonară severă;
- rezistență suplimentară la medicamentele cheie ale regimului BPaLM/BPaL (cu excepția Moxifloxacinum) sau regimului peroral de 9 luni;
- lipsa răspunsului la regimurile de tratament scurte (de exemplu, eșecul tratamentului din cauza lipsei de conversie bacteriologică, a lipsei de răspuns clinic, a rezistenței emergente sau a pierderii din supraveghere);
- intoleranță la medicamentele componente ale regimului BPaLM/BPaL (cu excepția Moxifloxacinum) sau regimului scurt de tratament peroral de 9 luni; și
- femeile însărcinate și care alăptează care nu au putut beneficia de regimul peroral scurt de 9 luni din cauza anumitor afecțiuni clinice sau copii cu vârsta sub 14 ani care nu au putut fi tratați cu BPaLM/BpaL sau care, din orice motiv, nu pot opta pentru un regim de 9 luni.

Există dovezi limitate sau deloc nu există dovezi ale utilizării BPaLM/BpaL la unele grupuri de pacienți; astfel, un regim lung poate fi considerat o opțiune și pentru pacienții cu IMC scăzut (<17

kg/m²), enzime hepatice alterate (de 3 ori mai mare decât limita superioară a normalului), anemie inițială (hemoglobină <8 g/dL), trombocitopenie (număr de trombocite <150 000/mm³) sau neuropatie periferică preexistentă de gradul 3-4.

Orice pacient eligibil pentru un regim lung trebuie să fie supus unei evaluări pre-tratament pentru a optimiza selecția medicamentului, a reduce șansele de evenimente adverse și, astfel, a crește probabilitatea rezultatelor favorabile ale tratamentului.

Evaluarea pretratament include:

- un istoric clinic detaliat (inclusiv toate comorbiditățile, medicamentele și intoleranțe cunoscute), un examen fizic, un test de sânge, radiografie toracică sau alte teste imagistice și bacteriologice; și
- o listă a medicamentelor actuale efective pentru TB disponibile pe baza istoricului clinic al medicamentelor luate înainte de acest episod de tratament și ghidată de rezultatele TSM sau de secvențierea celei mai recente mostre de la pacient (sau de cazul index).

Pe lângă criteriile de eligibilitate și evaluarea preclinică, Comitetul de management TB DR și medicul curant trebuie să ia în considerare și:

- dezvoltarea unei abordări personalizate de tratament (abordare centrată pe pacient) și monitorizarea atentă, inclusiv suport nutrițional dacă este necesar, pentru a crește biodisponibilitatea medicamentelor, a îmbunătăți starea nutrițională și a facilita aderarea;
- furnizarea de sfaturi privind contracepția pentru femeile aflate la vârsta fertilă;
- disponibilitatea medicamentelor auxiliare (de exemplu, corticosteroizi în cazul tuberculozei diseminate sau a meningitei sau pericarditei tuberculoase, transfuzie de sânge pretratament în cazul anemiei severe și suport nutrițional) și alte intervenții (de exemplu, medicație intravenoasă în cazul malnutriției severe și malabsorbției, inserarea cateterului central introdus periferic sau intervenție chirurgicală în cazul opțiunilor restricționate și îndeplinirea criteriilor de intervenție); și
- furnizarea de consiliere, în funcție de comorbiditățile pacientului (de exemplu, HIV sau diabet) sau de afecțiunile preexistente care trebuie tratate pentru a optimiza rezultatele tratamentului TB.

Durata regimului

Durata totală a unui regim lung de tratament este de 18 până la 20 de luni.

Trei recomandări bazate pe dovezi ghidează durata regimurilor lungi pentru tratamentul TB MDR:

La pacienții cu TB MDR/RR cu regimuri lungi, pentru majoritatea pacienților se recomandă o durată totală de tratament de 18-20 de luni; durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

La pacienții cu TB MDR/RR cu regimuri lungi, pentru majoritatea pacienților se recomandă o durată de tratament de 15-17 luni după conversia culturii; durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

La pacienții cu TB MDR/RR cu regimuri lungi care conțin Amikacinum sau Streptomycinum*, pentru majoritatea pacienților se recomandă o fază intensivă de 6-7 luni; durata poate fi modificată în funcție de răspunsul pacientului la terapie (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

Regimurile lungi pentru TB MDR nu au faza intensiva. Durata de utilizare a diferitelor medicamente va depinde de indicația lor clinică, de tolerabilitatea pacientului (de exemplu, Linezolidum utilizat atâta timp cât nu apare niciun eveniment advers grav) și de răspunsul individual la tratament (de exemplu, negativitatea culturii), până la finalizarea duratei totale estimate a tratamentului sau timp după conversia culturii.

Deși durata totală a tratamentului se recomandă să fie de aproximativ 18-20 de luni la majoritatea pacienților, aceasta poate fi modificată în funcție de situația clinică a pacientului și de răspunsul la tratament.

Caseta 33. Medicamente utilizate în regimuri lungi de tratament pentru TB MDR.

Clasificarea medicamentelor utilizate în schemele de tratament TB MDR/RR a fost revizuită în urma actualizării bazate pe dovezi a ghidurilor OMS privind tratamentul TB DR în 2018. Medicamentele TB care urmează să fie utilizate pentru tratamentul TB MDR/RR sunt clasificate în grupuri A, B și C (Tabelul 19). Această clasificare se bazează pe clasa de medicamente și pe nivelul de certitudine în dovezile privind eficacitatea și siguranța (adică echilibrul între beneficii și riscul de rău). Datele analizate se referă în principal la pacienții adulți care au primit regimuri în ultimii ani. Grupele A-C prezintă medicamentele care urmează să fie utilizate pentru a alcătui regimuri lungi pentru TB MDR. OMS consideră că, în condiții programatice, doar aceste medicamente (Grupele A-C) au un rol în schemele de tratament lungi pentru TB MDR. În plus față de agenții din grupele A-C, a fost discutat rolul potențial al acidului clavulanic și al izoniazidei în doze mari.

Cele mai notabile diferențe între clasificarea componentelor regimului lung utilizate înainte de 2018 și ghidurile actuale sunt o actualizare a priorității Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum* și Cycloserinum*/Terizidonum*; plasarea Delamanidum* în grupa C; și reducerea priorității pentru Pyrazinamidum, Amikacinum, Streptomycinum*, Ethionamidum*/Protionamidum* și Acidum paraaminosalicilic, în raport cu alte opțiuni de tratament. Mai mulți agenți care au fost prezentați anterior în aceste grupuri nu mai sunt incluși deoarece sunt:

- nu se mai recomandă (de exemplu, Ofloxacinum, Capreomycinum* și Kanamycinum*);
- rar utilizat în regimuri lungi (de exemplu, Isoniazidum* în doze mari); sau
- un agent adjuvant care nu este destinat a fi utilizat singur (de exemplu, cu Acidum clavulanicum este utilizat numai în combinație cu carbapenemele).

Clasificarea facilitează proiectarea regimului de tratament pentru pacienții cu TB DR care nu sunt eligibili pentru regimurile de tratament BPaLM/BPaL sau de 9 luni. Tabelul 19 rezumă pașii generali care trebuie urmați atunci când includ agenți pentru regimul lung de TB MDR, conform celor mai recente ghiduri ale OMS.

Tabelul 10. Gruparea medicamentelor recomandate pentru utilizare în regimuri lungi de TB MDR^a

Grupuri și pași	Medicament	Abrevieri
Grupul A: Includeți toate cele trei medicamente	Levofloxacinum <u>SAU</u>	Lfx
	Moxifloxacinum	Mfx
	Bedaquilinum ^{b,c}	Bdq
	Linezolidum ^d	Lzd
Grupul B: Adăugați unul sau ambele medicamente	Clofaziminum*	Cfz
	Cycloserinum* <u>SAU</u>	Cs
	Terizidonum*	Trd
Grupul C: Adăugați pentru a completa regimul și când medicamentele din grupele A și B nu pot fi utilizate	Ethambutolum	E
	Delamanidum* ^{c,e}	Dlm
	Pyrazinamidum ^f	Z
	Imipenemum + Cilastatinum în combinație cu acidum clavulanicum ^g	Ipm-Cln
	Meropenemum în combinație cu acidum clavulanicum	Mpm
	Amikacinum (<u>SAU</u> Streptomycinum*) ^h	Am (S)
	Ethionamidum* <u>SAU</u> Protionamidum* ⁱ	Eto Pto
	Acidum paraaminosalicilic ⁱ	PAS

Tabelul 11. Recomandări pentru utilizarea medicamentelor antituberculoase în regimurile lungi de tratament pentru TB MDR

Medicamentul	Recomandări
Kanamycinum* și Capreomycinum*	Nu trebuie incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (<i>Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului</i>).
Levofloxacinum sau Moxifloxacinum	Trebuie să fie incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (<i>Recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului</i>).
Bedaquilinum	- Trebuie inclusă în regimuri lungi TB MDR pentru pacienții cu vârsta de 18 ani sau mai mult (<i>Recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului</i>); - Poate fi, de asemenea, inclusă în regimuri mai lungi TB MDR pentru pacienții cu vârste cuprinse între 6 - 17 ani (<i>Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului</i>); - La copiii cu TB MDR/RR cu vârsta sub 6 ani, poate fi utilizat un regim de tratament total peroral care conține Bedaquilinum (<i>Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor</i>).
Linezolidum	Trebuie inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR /RR (<i>recomandare puternică, certitudine moderată în estimările efectului</i>).
Clofaziminum* și Cycloserinum* sau Terizidonum*	Pot fi incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (<i>recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului</i>).
Ethambutolum	Poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (<i>recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului</i>).
Delamanidum*	- Poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR cu vârsta de 3 ani sau mai mult (<i>recomandare condiționată, certitudine moderată în estimările efectului</i>). - La copiii cu TB MDR/RR cu vârsta sub 3 ani, Delamanidum* poate fi utilizat ca parte a unor scheme lungi (<i>recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor</i>).
Pyrazinamidum	Poate fi inclusă în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (<i>recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului</i>).
Imipenemum + Cilastatinum sau Meropenemum	Pot fi incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (<i>recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului</i>); Imipenemum + Cilastatinum și Meropenemum sunt administrate cu Acidum clavulanicum, care este disponibil numai în formulări combinate cu Amoxicillinum; Amoxicillinum + Acidum clavulanicum nu este socotit ca medicament suplimentar TB eficient și nu trebuie utilizat fără Imipenemum + Cilastatinum sau Meropenemum.
Amikacinum	Poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR cu vârsta de 18 ani sau mai mult, atunci când s-a demonstrat sensibilitatea și se pot asigura măsuri adecvate de monitorizare a reacțiilor adverse; Dacă Amikacinum nu este disponibilă, Streptomycinum* poate înlocui Amikacinum în aceleași condiții (<i>recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului</i>).

	- Amikacinum și Streptomycinum* trebuie luate în considerare numai dacă rezultatele TSM confirmă sensibilitatea și se poate asigura monitorizarea audiometriei de înaltă calitate privind pierderea auzului. - Streptomycinum* trebuie luată în considerare numai în cazul în care Amikacinum nu poate fi utilizată (rezistență indisponibilă sau documentată) și dacă rezultatele TSM confirmă sensibilitatea (rezistența la Streptomycinum* nu este detectabilă cu LPA moleculare de linia a a doua și este necesar TSM fenotipic).
Ethionamidum* sau Protionamidum*	Pot fi incluse în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR numai dacă nu se utilizează Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum* sau Delamanidum* sau dacă nu sunt posibile opțiuni mai bune de a compune un regim (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).
Acidum para-aminosalicylicum	Poate fi inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR, numai dacă nu se utilizează Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum* sau Delamanidum* sau dacă nu sunt posibile opțiuni mai bune de a compune un regim (recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în estimările efectului).
Acidum clavulanicum	Nu trebuie inclus în tratamentul pacienților cu regimuri lungi TB MDR/RR (recomandare puternică, certitudine scăzută în estimările efectului).

Caseta 34. Monitorizarea regimurilor lungi de tratament pentru TB MDR.

La pacienții cu TB MDR/RR cu regimuri lungi, se recomandă efectuarea culturii de spută față de microscopia frotiului de spută pentru a monitoriza răspunsul la tratament (*Recomandare puternică, certitudine moderată în estimările acurateței testului*).

Cultura sputei sa fie repetată la intervale lunare.

Monitorizarea răspunsului la tratament și aprecierea rezultatelor

Răspunsul la tratament este monitorizat pe baza microscopiei lunare a frotiului de spută, precum și a culturii, în mod ideal la aceeași frecvență. Cultura lunară a crescut detectarea pacienților cu un rezultat bacteriologic adevărat pozitiv în comparație cu microscopia frotiului de spută; de asemenea, a redus proporția de pacienți cu un rezultat fals negativ.

Utilizarea concomitentă a microscopiei de spută și a rezultatelor testelor de cultură ajută la identificarea pacienților a căror bacteriologie rămâne pozitivă sau revine la pozitivă după conversia inițială în negativă. Această testare combinată îi va ajuta pe clinicieni să identifice pacienții al căror tratament este probabil să eșueze și, astfel, să planifice opțiuni alternative și să instituie măsuri de control al infecțiilor în timp util. Ar fi de așteptat beneficii suplimentare de la reducerea transmiterii și dezvoltarea rezistenței și de la modificările adecvate ale regimurilor de tratament. Microscopia regulată și cultura de spută sau alte specimene rămân importante pentru a se asigura că eșecul tratamentului este detectat din timp. Frecvența acestor examinări este similară cu schema utilizată la pacienții cu regimul de 9 luni pentru TB MDR și cu regimul BPaLM/BPaL.

Definițiile rezultatelor tratamentului și cadrul de raportare pentru pacienții cu regimuri lungi sunt aceleași cu cele pentru pacienții cu alte regimuri TB MDR. Definiția actualizată a eșecului tratamentului include situațiile în care regimul de tratament al unui pacient a fost întrerupt sau schimbat definitiv la un nou regim de tratament, din cauza:

- nici un răspuns clinic sau bacteriologic la tratament;
- reacție adversă la medicament; și
- dovezi de rezistență suplimentară la medicamentele din regim.

Eșecul bacteriologic este considerat atunci când pacienții tratați cu un regim lung rămân pozitivi fără conversie sau revin la pozitiv după conversia inițială în negativ.

Eșecul din cauza reacțiilor adverse la medicamente sau a rezistenței la medicamente este luat în considerare atunci când apare o rezistență suplimentară în timp ce pacientul urmează un regim lung sau regimul trebuie oprit din cauza unui eveniment advers sever.

C.2.5.3. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR .

Pacienții finalizează cu succes tratamentul TB MDB numai cu monitorizare și observație adecvată. Monitorizarea se realizează pentru a evalua eficacitatea tratamentului și cuparea reacțiilor adverse.

Tabelul 12. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR.

Monitorizarea	Frecvența recomandată
Monitorizarea clinică	În timpul fazei intensive – ZILNIC, dacă pacientul este spitalizat și, cel puțin o dată pe săptămână, dacă urmează tratament în condiții de ambulator, până când tratamentul va fi bine tolerat de către pacient (stabilizat). După ce pacientul este stabilizat - de 2 ori pe lună sau lunar. În timpul fazei de continuare – lunar și la necesitate, în caz de indicații medicale.
Aderența la tratament și toleranța	Se va aprecia zilnic de către personalul care asigură DOT/VST sau de către medic, după caz. Personalul care asigură zilnic tratamentul direct observat (DOT/VST), semnalează medicului MF și/sau FP despre orice probleme medicale apărute la pacient între consulturi.
Monitorizarea microbiologică	• Se vor recolta lunar 2 probe de spută (sau alt material patologic) și examina prin microscopie, cultură și metode moleculare, pe toată perioada tratamentului. • La declararea (depistarea) cazului, înainte de începerea tratamentului MDRTB, se vor efectua 1 test Gene Xpert MTB/XDR, microscopia și examenul prin cultură pe medii lichide (metoda BACTEC MGIT- ambele probe); • Pentru următoarele examinări se vor recolta lunar 2 probe de spută (sau alt material patologic) și examina prin microscopie și cultură (pentru cazurile cu microscopie pozitivă se va utiliza BACTEC MGIT, pentru cazurile cu microscopie negativă se va utiliza cultura pe LJ). • Testele pentru sensibilitate la medicamente (TSM) se vor efectua din fiecare cultură pozitivă, prin metode fenotipice și genotipice (MGIT, MTBDRs). ✓ TSM pentru preparatele noi (LZD, BDQ, DEL, CFZ) și FQ-nele, se vor efectua din fiecare cultură pozitivă. ✓ TSM pentru alte preparate de linia 2 (în afară de FQ) se vor efectua doar din prima cultură pozitivă (pentru supravegherea rezistenței medicamentoase la nivel național), sau la necesitate pentru pacienții care sunt în tratament pe scheme individuale. ✓ Pentru depistarea rapidă a rezistenței la FQ-ne, fiecare cultură pozitivă se va testa prin metode moleculare (MTBDRsl).
Examene paraclinice	Vezi tabelul 23
Evaluarea masei corporale	La inițierea tratamentului, apoi lunar (sau la fiecare vizită la medic sau la necesitate, după caz).
Evaluarea înălțimii	La inițierea tratamentului (pentru aprecierea IMC).

Monitorizarea radiologică	La inițierea tratamentului. La fiecare 3 luni pe toată durata tratamentului.
Monitorizarea și înregistrarea reacțiilor adverse	Instruirea pacienților și a personalului medical pentru recunoașterea simptomelor reacțiilor adverse și comunicării medicului MF și/sau FP despre apariția acestora.

Caseta 35. Definiția conversiei și reversiei.

Conversia se va considera atunci când două culturi consecutive colectate cu un interval de cel puțin 30 de zile sunt negative.

Data conversiei va fi considerată data colectării primei culturi negative.

Reversia (reapariția rezultatului pozitiv): după ce inițial a fost stabilită conversia prin cultură, apar două culturi pozitive colectate consecutiv, cu un interval de cel puțin 30 de zile. Reversia se va stabili doar în faza de continuare. Pacienților la care va apărea reversia în faza de continuare (după 8 luni de tratament), li se va stabili rezultatul tratamentului „eșec”.

Tabelul 13. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR prin examen paraclinic.

Toți copiii	Testare inițială	Lunile de tratament											
		1	2	3	4	5	6	9	12	15	18	Permanent	
Statutul HIV	.												
Toxicitatea (simptome, semne)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Masa corporală și înălțime	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Audiometria ¹	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Testarea acuității vizuale	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Testarea percepției culorilor ²	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Examen radiologic al toracelui ³	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Examen bacteriologic la MBT cu TSM ⁴	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Nivelul creatininei și potasiu ¹	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
TSH, T4 ⁵	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Hemoleucograma ⁶	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Testarea funcției hepatice (AST, ALT, bilirubina tot.)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
ECG cu QTc interval	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Consiliere psihosocială și suport pentru aderență	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Copii HIV infectați													
Holesterin ⁸	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
CD4 și încărcătură virală pentru HIV infectați	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Monitorizare electrocardiogramă

- Pacienții cărora li se administrează orice combinație de medicamente care pot prelungi intervalul QT (Clofaziminum*, Bedaquilinum și Delamanidum* sau fluorochinolone) trebuie să fie monitorizate periodic prin electrocardiogramă (ECG). Având în vedere compoziția regimurilor recomandate în prezent, majoritatea persoanelor tratate pentru TB MDR/RR vor primi unul sau mai multe dintre aceste medicamente și vor avea nevoie de monitorizare ECG. De asemenea, se știe că fluorochinolonele prelungesc intervalul QT. Efectul Levofloxacinum este relativ minim și, prin urmare, monitorizarea ECG nu este critică pentru Levofloxacinum. Cu toate acestea, Moxifloxacinum are un efect mai mare de prelungire a intervalului QT și trebuie luată în considerare monitorizarea ECG atunci când este administrată împreună cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT.

- În mod ideal, ECG trebuie efectuată la momentul inițial, 2 săptămâni și 4 săptămâni, apoi la fiecare 4 săptămâni în timpul tratamentului și, suplimentar, conform indicațiilor clinice.
- Managementul prelungirii QTcF la adulți trebuie să urmeze următorii pași, cu evaluarea simptomelor, repetarea ECG, evaluarea și înlocuirea electroliților, dacă este cazul, evaluarea nutrițională, verificarea funcțiilor tiroidiene (Ethionamidum* și Acidum paraaminosalicilic) și revizuirea altor medicamente și posibile afecțiuni clinice. QTcF peste 450 ms este considerat prelungit. QTcF de 500 ms sau peste crește riscul unei aritmii potențiale care pune viața în pericol și trebuie să se acorde o atenție deosebită renunțării la medicamentele care pot prelunge intervalul QT până când intervalul QT s-a îmbunătățit sau retragerea medicamentului vinovat, după cum este necesar.

Hemoleucograma completă

- Mielotoxicitatea (anemie, trombocitopenie sau neutropenie) este observată frecvent la persoanele tratate cu Linezolidum. Este dependentă de doză și durată, ceea ce înseamnă că riscul crește cu expuneri mai mari și cu durate mai lungi de tratament. Efectul poate fi sever și poate progresa rapid
- Înainte de inițierea tratamentului trebuie efectuată o hemoleucogramă completă cu diferențiere, apoi la fiecare 2 săptămâni în primele 2 luni și apoi la fiecare 4 săptămâni în timpul tratamentului cu Linezolidum. Această abordare ajută la identificarea reacțiilor adverse într-un stadiu incipient. Deoarece citopenia poate progresa rapid, o hemogramă completă trebuie repetată săptămânal dacă există o scădere semnificativă (de exemplu, unul sau mai multe grade) a hemoglobinei, trombocitelor sau neutrofilelor. Dacă citopenia se agravează, poate fi necesar întreruperea temporară a tratamentului cu Linezolidum, inclusiv pentru a evalua alte cauze. Anemia, trombocitopenia și neutropenia sunt de obicei reversibile la întreruperea tratamentului cu Linezolidum. Poate fi necesară oprirea definitivă a Linezolidum, mai ales dacă pacientul a avut citopenie severă, dar poate fi reintrodus la o doză mai mică dacă este un medicament cheie în regim.
- Monitorizarea altor toxicități asociate cu Linezolidum este de asemenea importantă, inclusiv neuropatia periferică și nevrita optică. Testarea reflexelor la momentul inițial sau efectuarea regulată de testare prin înțepăturile poate fi efectuată pentru a monitoriza toxicitatea. Se poate testa acuitatea vizuală la momentul inițial și pe tot parcursul tratamentului.

Testarea funcției tiroidiene

- Hipotiroidismul este un efect advers frecvent al Ethionamidum*, Protionamidum* și Acidum paraaminosalicilic. Riscul este mai mare atunci când acidul Acidum paraaminosalicilic este combinat cu Ethionamidum* sau Protionamidum*.
- Semnele și simptomele hipotiroidismului sunt nespecifice și pot fi dificil de evaluat la copiii mici. Hipotiroidismul poate avea un impact negativ asupra neurodezvoltării la copiii mici.
- Este important să se efectueze o monitorizare de laborator regulată (la fiecare 2 luni) a funcției tiroidiene la toți copiii care primesc oricare dintre aceste medicamente până când acestea au fost întrerupte și să se suplimenteze cu Levothyroxinum dacă există dovezi clinice sau de laborator de hipotiroidism.

Evaluarea hepatotoxicității

- Pacienții trebuie să aibă ALT cu sau fără AST și nivelurile de bilirubină măsurate la momentul inițial.
- Abordarea monitorizării hepatotoxicității este de a repeta cel puțin ALT la fiecare 4 săptămâni (lunar) în primele 6 luni, după aceea la fiecare 8 săptămâni și, în plus, conform indicațiilor clinice.
- Indicațiile clinice pentru testarea funcției hepatice (cel puțin ALT) sunt vomele de debut (începând după stabilizarea pacientului la tratament, chiar dacă doar câteva episoade), durerea sau sensibilitatea abdominală și icterul.
- Dacă pacientul are icter sau are niveluri crescute de bilirubină și ALT crescute, sau există simptome clinice cu ALT mai mare de trei ori decât nivelul normal, sau pacientul este asimptomatic cu ALT de cinci ori mai mare decât nivelul normal, toate medicamentele hepatotoxice trebuie întrerupte imediat. Alte posibile cauze ale hepatitei (de exemplu, hepatita

A, B sau C) trebuie excluse. Normalizarea enzimelor hepatice trebuie așteptată. Dacă este indicat clinic, medicamentele hepatotoxice pentru TB pot fi reintroduse cu atenție unul câte unul. Dacă regimul nu eșuează, pot fi luate în considerare medicamente alternative pentru TB pentru a înlocui medicamentele hepatotoxice.

Tabelul 14. Particularitățile de monitorizare în cazul tratamentului cu preparate de linia II (în ordine alfabetică) .

Preparatul medicamentos	Testul de monitorizare (cu frecvența ca în tabelul precedent)	Comentarii
Amikacinum	Electrolitii, funcția auditivă, renală (urograma, creatinina serică, ureea)	Trebuie efectuată testarea auditivă formală, inclusiv audiometria pură a tonurilor și/sau emisiile otoacustice. Dacă monitorizarea funcției auditive nu poate fi asigurată, Amikacinum nu trebuie utilizată.
Bedaquilinum	Electrolitii serici, funcția hepatică, ECG cu interval QTcF	ECG cu interval QTcF se va efectua la 2, 4, 8, 12 și 24 de săptămâni până la finalizarea administrării preparatului, în unele cazuri și în perioada după finalizarea lui, iar în cazul afecțiunilor cardiace, hipotiroidismului sau tulburărilor electrolitice - mai frecvent.
Clofaziminum*	Electrolitii serici, funcția hepatică, ECG cu interval QTcF.	Pacientul și familia lui trebuie consiliată în vederea modificării culorii pielii
Cycloserinum*	Consiliere psihosocială	
Delamanidum*	Electrolitii, funcția hepatică, ECG cu interval QTcF.	
Ethambutolum	Acuitatea vizuală, perceperea culorilor	
Ethionamidum*/Protionamidum*	Funcția hepatică, TSH, T4	
Isoniazidum*	Funcția hepatică, neuropatia periferică	De administrat vitamina B6
Levofloxacinum	Electrolitii serici, ECG cu interval QTcF.	Poate provoca prelungirea intervalului QTcF (mai scurt ca în cazul Moxifloxacinum)
Linezolidum	Percepția culorilor, acuitatea vizuală, formula hemoleucocitară desfășurată, neuropatia periferică.	
Moxifloxacinum	Electrolitii serici, ECG cu interval QTcF.	Poate provoca prelungirea intervalului QTcF (mai pronunțat Levofloxacinum).
PAS	Funcția hepatică, electrolitii serici, TSH, T4	
Pyrazinamidum	Funcția hepatică	

Tabelul 15. Medicamente auxiliare.

Managementul clinic al persoanelor care primesc tratament pentru TB MDR/RR necesită adesea utilizarea de medicamente auxiliare pentru a preveni, diminua sau elimina reacțiile adverse asociate cu medicamentele TB.

Indicație	Medicament	Note
Anemie	Acidum folicum, Methylcobalamin), compuși feroși și antihelmintice (Mebendazolum și Albendazolum)	Medicamentele de deparazitare pot ajuta la reducerea anemiei.
Bronhospasm	Agoniști ai receptorilor beta-2 inhalatori (de exemplu, Salbutamolum), corticosteroizi inhalatori (de exemplu, Beclometasonum), steroizi orali (de exemplu, Prednisonum și Prednisolonum) și steroizi injectabili (de exemplu, Dexametazonum și Methylprednisolonum)	Distanțierile sunt utile pentru a asigura administrarea adecvată a medicamentelor inhalate la copii și unii adulți.
Candidoza (orală, genitală, cutanată)	Miconazolum local, suspensie de Nystatinum (apă de gură), pastile de Clotrimazolum, Fluconazolum peroral; creme și supozitoare cu Nystatinum, Miconazolum sau Clotrimazolum	Medicamentele antifungice azolice inhibă calea CYP3A4 și cresc expunerea la Bedaquilinum; administrarea concomitentă trebuie limitată la <2 săptămâni. Fluconazolum este un inhibitor mai puțin puternic și ar putea fi utilizat mai mult de 2 săptămâni cu o monitorizare mai atentă a reacțiilor adverse asociate cu Bedaquilinum.
Reacții cutanate, prurit	Cremă cu Hydrocortisonum, Calaminum și loțiuni Caladryl, antihistaminice, Prednisonum peroral, protecție solară, loțiuni pentru hidratare și peroxid de benzoil local	Unele antihistaminice sunt asociate cu prelungirea intervalului QT.
Depresie	Inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (de exemplu, Fluoxetinum și Sertralinum) și antidepressiv triciclic (de exemplu, Amitriptylinum)	Risc de sindrom serotoninergic cu inhibitor selectiv al recaptării serotoninei și Linezolidum; antidepressivii triciclici sunt asociate cu prelungirea intervalului QT.
Diaree	Loperamidum, suplimente de zinc	Nu utilizați Loperamidum la copii cu vârsta <2 ani.
Pierderea electroliților	Potassium, Magnesium și terapia de substituție cu Calcium (peroral și forme intravenoase), suplimente de vitamina D, Amiloridum, Spironolactonum	Potassium și Magnesium peroral provoacă greață, vomă și diaree; vitamina D ajută la absorbția calciului.
Gastrită	H ₂ bloctori (de exemplu Ranitidinum, Cimetidinum), inhibitori ai pompei de protoni	Inhibitori ai pompei de protoni sunt asociate cu prelungirea QT; antiacidele reduc absorbția fluorochinolonei.

	(de exemplu, Omeprazolum, Lansoprazolum), antiacide	
Hipotiroidism	Levothyroxinum	Monitorizați lunar TSH și ajustați doza până când se stabilește la nivelul normal.
Insomnie	Sedative antidepresive (de exemplu, Amitriptylinum în doză mică), antihistaminice (de exemplu, Dimenhydrinatum), Melatoninum	Antidepresivii triciclici sunt asociate cu prelungirea intervalului QT.
Greață și vomă	Metoclopramidum, Ondansetronum, Dimenhydrinatum, Prochlorperazinum, Promethazine și benzodiazepinele (de exemplu, Diazepamum și Lorazepamum)	Unele antihistaminice sunt asociate cu prelungirea intervalului QT
Durere (musculo- scheletice, artralgie, dureri de cap)	Paracetamolum/Acetaminophen, medicament antiinflamator nesteroidian (de exemplu, Indometacinum, Ibuprofenum), Codeinum	-
Neuropatie periferică	Medicament antiinflamator nesteroidian, Paracetamolum/Acetaminophen, Amitriptylinum, Pregabalinum, Gabapentinum și Carbamazepinum	Antidepresivii triciclici sunt asociate cu prelungirea intervalului QT; Carbamazepinum induce metabolismul Bedaquilinum.
Profilaxia complicațiilor neuropatice produse de Isoniazidum* și Terizidonum*/ Cycloserinum*	Pyridoxinum (vitamina B6)	Doza uzuală 50 mg pe zi pentru adulți, 25 mg pe zi pentru copii cu vârsta ≥ 5 ani, 12,5 mg pe zi pentru copii cu vârsta < 5 ani. Nu depășiți dublul acestor doze zilnic deoarece, în mod paradoxal, acest lucru poate agrava simptomele.
Psihoză	Haloperidolum și Risperidonum	Haloperidolum și Risperidonum pot prelungi intervalul QT.
Reacții de hipersensibilitate sistemice	Antihistaminice (de ex. Diphenhydraminum, Clorfeniraminum și Dimenhydrinatum) și corticosteroizi (de exemplu, Prednisonum, Prednisolonum și Dexametazonum)	Unele antihistaminice (de ex. Dimenhydrinatum) sunt asociate cu prelungirea intervalului QT.
Simptome vestibulare	Antihistaminice (de exemplu Meclizinum, Dimenhydrinatum și Promethazine	Unele antihistaminice sunt asociate cu prelungirea intervalului QT.

Tabelul 16. Noi definiții ale rezultatelor tratamentului TB atât pentru TB DR, cât și pentru TB sensibilă.

Categorie	Descriere
Vindecăt	Pacientul cu TB pulmonară confirmată bacteriologic la începutul tratamentului, care a finalizat tratamentul conform PCN, cu dovezi de răspuns bacteriologic ^b și fără dovezi de eșec.
Tratament încheiat	Pacientul care a finalizat tratamentul conform PCN, al cărui rezultat nu corespunde definiției de vindecare sau eșec al tratamentului.
Eșec terapeutic	Pacientul al cărui regim de tratament trebuia întrerupt sau schimbat definitiv ^a la un nou regim sau strategie de tratament.
Pierdut din supraveghere	Pacientul care nu a început tratamentul sau al cărui tratament a fost întrerupt timp de 2 luni consecutive sau mai mult.
Deces	Pacientul care a decedat ^c înainte de începerea tratamentului sau în timpul tratamentului.
Neevaluat	Pacientul căruia nu i-a fost atribuit niciun rezultat al tratamentului
Succesul tratamentului	Suma vindecăt și tratament încheiat.
<i>O definiție opțională propusă pentru utilizare numai în cercetarea operațională</i>	
Succes susținut al tratamentului	Persoana evaluată la 6 luni (pentru TB DR și TB sensibilă) și la 12 luni (doar pentru TB DR) după un tratament cu succes pentru TB, care este în viață și fără TB.

^a Motivele schimbării includ:

- nici un răspuns clinic și/sau nici un răspuns bacteriologic (vezi nota „b”);
- reacții adverse la medicamente; sau
- dovezi de rezistență suplimentară la medicamentele din regim.

^b „Răspunsul bacteriologic” se referă la conversia bacteriologică fără reversie.

- „conversie bacteriologică” descrie o situație la un pacient cu TB confirmată bacteriologic în care cel puțin două culturi consecutive (pentru TB DR și TB sensibilă) sau frotiuri (doar pentru TB sensibilă), colectate în diferite zile la cel puțin 7 zile dintre ele, sunt negative.
- „reversia bacteriologică” descrie o situație în care cel puțin două culturi consecutive (pentru TB DR și TB sensibilă) sau frotiuri (doar pentru TB sensibilă), colectate în diferite zile la interval de cel puțin 7 zile, sunt pozitive fie după conversia bacteriologică sau la pacienții fără confirmare bacteriologică a TB.

^c Pacientul a decedat din orice motiv.

^d Aceasta include cazurile „transferate” la o altă unitate de tratament și cele al căror rezultat al tratamentului este necunoscut; cu toate acestea, acesta exclude pe cei pierduți din supraveghere.

Notă.

Schimbarea unui singur medicament în regim (de multe ori din cauza reacțiilor adverse la medicament) nu trebuie considerată ca schimbare de regim, dar trebuie în schimb definită în funcție de regimul de tratament standardizat sau individualizat. Atunci când un pacient urmează un regim de tratament standardizat, schimbarea regimului implică o schimbare a întregului regim; în contrast, atunci când un pacient este pe un regim de tratament individualizat, schimbarea regimului implică o schimbare a cel puțin două medicamente în regim.

C.2.5.3.1. Supravegherea pacientului după finalizarea tratamentului.

Caseta 36. Criteriile de supraveghere a pacientului după finalizarea cu succes a tratamentului.

Supravegherea activă a pacientului care a urmat tratament antituberculos, se va efectua de către medicul ftiziopneumolog.

Tuberculoza sensibilă	Tuberculoza drogrezistentă
• Durata de supraveghere – 1 an după finalizarea tratamentului. • Periodicitatea – o dată la 6 luni. • Criterii de supraveghere activă: ✓ examen clinic (la fiecare vizită); ✓ microscopic (6, 12 luni); ✓ radiologic (6, 12 luni).	• Durata de supraveghere – 2 ani după finalizarea tratamentului. • Periodicitatea – o dată la 6 luni. • Criterii de supraveghere activă: ✓ examen clinic (la fiecare vizită); ✓ microscopia și cultura (6, 12, 18, 20 de luni); ✓ radiologic (6, 12, 20 de luni).

Notă. În caz de necesitate, examinările pot fi efectuate mai frecvent.

C.2.5.4. Particularități ale managementului TB MDR/XDR

Caseta 37. Managementul pacienților la care tratamentul TB MDR/XDR a eșuat.

Evaluarea pacienților cu risc de eșec.

Pacienții care nu prezintă semne de ameliorare după patru luni de tratament, prezintă un risc sporit de eșec al tratamentului.

Examinați datele bacteriologice.

- Frotiurile și culturile pozitive sunt cele mai puternice dovezi că un pacient nu reacționează la tratament.
- Singură cultură pozitivă, în prezența unui răspuns clinic bun poate fi cauzată de contaminare în laborator sau de eroare. Culturile ulterioare, care sunt negative sau în care numărul de colonii este în scădere, pot ajuta la dovedirea faptului că rezultatul aparent pozitiv nu reflectă eșecul tratamentului.
- Frotiurile pozitive cu culturi negative pot fi cauzate de prezența bacililor morți și, prin urmare, nu pot indica eșecul tratamentului.
- Rezultatele repetate cu culturile și frotiurile negative la un pacient cu deteriorare clinică și radiologică pot indica faptul că pacientul are și alta boală decât TB MDR.

Evaluați atent aderența.

- Discutați cu pacientul într-o manieră non-conflictuală despre eventualele probleme de aderență.
- Dacă pacientul primește îngrijire la nivelul comunității, discutați singur cu suporterul TB drogrezistente. Luați în considerare înlocuirea suporterului TB drogrezistente, dacă DOT/VST nu se face corect, indiferent de motiv.
- În cazul în care aderența este suspectă, luați în considerare schimbarea modului în care pacientul primește DOT/VST. Dacă pacientul primește îngrijire pe bază unei instituții medicale, luați în considerare trecerea la altă instituția medicală. Luați în considerare internarea pacientului.

Evaluați clinic pacientul.

- Luați în considerare bolile care scad absorbția medicamentelor (de exemplu, diaree cronică) sau pot duce la imunosupresie (de exemplu, HIV/SIDA).
- Luați în considerare bolile care imită eșecul (infecție cronică cu micobacteriile non-TB).
- Revizuiți regimul de tratament în ceea ce privește antecedentele medicale, contactele, precum și toate rapoartele TSM. TSM la medicamentele de linia II trebuie efectuată, dacă nu este deja făcută.
- Modificările în tratament pot fi făcute mai devreme de 4-6 luni, dacă conversia nu este văzută și dacă există deteriorare clinică.

- Nu adăugați 1 sau 2 medicamente la un regim eșuat. Când un nou regim se începe din cauza eșecului, rezultatul final trebuie să fie înregistrat în registrul de tratament TB MDR și trebuie dat un nou număr de înregistrare a tratamentului.
- **Luăți în considerare intervenția chirurgicală.**

Caseta 38. Conduita pacienților cu eșec terapeutic după tratamentul TB MDR.

- **Controlul sindromului algic și tusei, prin administrarea** la indicații antiinflamatorii nesteroidiene, expectorante sau antitusive. În anumite cazuri, se vor utiliza preparate cu potență analgezică mai mare.
- **Suport nutrițional**
- **Ameliorarea insuficienței respiratorii.** Oxigenoterapia de durată va fi utilizată la pacienții cu $pO_2 < 55$ mmHg sau $O_2Sat < 89\%$. Administrarea oxigenului va fi inițiată cu 2-4 l/min prin canula nazală. Dacă sunt necesare mai mult de 5 l/min, oxigenul va fi livrat prin mască.
- **Vizite medicale permanente.** Chiar dacă terapia a fost întreruptă, vizitele medicului și ale echipei medicale vor continua.
- Continuarea administrării medicamentelor patogenetice, simptomatice.
- Asistență medicală în condiții de domiciliu/spital.
- Măsuri de control a infecției. Pacientul care nu mai urmează tratament din cauza eșecului, rămâne contagios pentru perioade îndelungate. Măsurile de control ale infecției sunt importante în cazul acestor pacienți și vor fi implementate în condiții casnice sau de spital.

C.2.5.4.1. Suspendarea tratamentului pacienților cu TB MDR.

Caseta 39. Considerente de suspendare a tratamentului antituberculos și trecerea la tratament paliativ al pacientului cu TB MDR.

- Este nevoie de la 6 până la 8 luni pentru a evalua dacă o schimbare în planul de tratament sau de regim a fost eficientă. Dacă continuă agravarea stării generale a pacientului, în pofida măsurilor descrise mai sus, trebuie de luat în considerare eșecul tratamentului.
- Tratamentul TB MDR constă dintr-un ciclu de tratament. În cazul în care nu este atestat niciun răspuns, reevaluarea planului de regim și tratament, precum și formularea unui nou plan de acțiune sunt necesare.
- Suspendarea tratamentului medicamentos este recomandat în cazurile în care personalul medical implicat este încredințat că toate medicamentele prescrise au fost ingerate și nu există nici o posibilitate de a adăuga alte medicamente sau de a efectua intervenție chirurgicală.
- Există cel puțin trei considerente importante în suspendarea tratamentului antituberculos și trecerea la tratament paliativ:
 - ✓ calitatea vieții pacientului: medicamentele utilizate în tratamentul TB MDR au efecte adverse semnificative și, continuând administrarea lor în timp ce tratamentul a eșuat, poate provoca suferințe inutile, suplimentare;
 - ✓ interesul sănătății publice: continuarea unui tratament care eșuează poate amplifica rezistența în tulpina pacientului și va duce la o risipă de resurse. Pacienții la care regimurile de tratament a TB drogrezistente au eșuat sunt susceptibili de a avea deja tulpini foarte rezistente și continuarea tratamentului poate duce la rezistență la toate medicamentele din grupele 1-4 și mai multe medicamente din grupa 5. Aceste tulpini extrem de rezistente pot infecta, ulterior, alte persoane și va fi extrem de dificil de tratat;
 - ✓ model de îngrijiri paliative și controlul infecției TB adecvat la pacienții care nu au alternative de tratament eficient, rămânând în același timp o sursă de infecție TB.

Notă. Decizia suspendării tratamentului va fi luată de către Comitetul de Management TB DR.

Caseta 40. Indicații pentru suspendarea tratamentului.

Dacă starea pacientului continuă să se agraveze în pofida măsurilor întreprinse, trebuie de luat în considerare eșecul terapeutic. Nu există un set unic de parametri pentru a indica faptul că vindecarea este posibilă (sau imposibilă) sau un interval de timp absolut pentru a determina dacă un regim de tratament a eșuat. Deși nu există o definiție simplă de a determina eșecul, uneori devine clar că starea pacientului nu se va îmbunătăți în pofida tratamentului administrat. Semnele care sugerează eșec terapeutic fără opțiuni suplimentare pentru vindecarea, printre care coincidența a mai multor dintre următoarele:

- ✓ frotiuri sau culturi pozitive persistente în ultimele 8-10 luni de tratament;
- ✓ boala pulmonară progresivă extinsă și bilaterală pe radiografia toracică cu nicio opțiune pentru intervenție chirurgicală;
- ✓ rezistența de grad înalt (de multe ori TB XDR, cu rezistență suplimentară), cu nici o opțiune pentru a adăuga cel puțin doi agenți eficienți suplimentari;
- ✓ intoleranța severă a medicamentelor, care nu răspunde la toate măsurile existente pentru a o preveni și atenua;
- ✓ deteriorarea stării generale clinice, care include, de obicei, pierderea în greutate și insuficiența respiratorie.

Caseta 41. Abordarea suspendării tratamentului TB MDR.

- Abordarea suspendării tratamentului trebuie să înceapă cu discuții între echipa clinică, medicii, asistentele medicale și furnizorii de DOT/VST implicați în îngrijirea pacientului.
- Odată ce echipa clinică decide că tratamentul trebuie suspendat, un plan clar trebuie să fie pregătit pentru abordarea pacientului și a familiei. Acest proces necesită, de obicei, mai multe vizite și poate dura câteva săptămâni. Vizitele la domiciliu în timpul procesului oferă o excelentă oportunitate de a vorbi cu membrii familiei și cu pacientul într-un mediu familiar.
- Nu este recomandat să suspende tratamentul înainte ca pacientul să înțeleagă și să accepte motivele, și să fie de acord cu tratamentul de susținere oferit.

C.2.7. Strategii pentru creșterea ratei de succes a tratamentului antituberculos.

Caseta 42. Aderența și complianța la tratamentul antituberculos.

Complianță – modalitate prin care compartamentul pacientului coincide cu respectarea prescripțiilor medicului și implicarea activă a pacientului în actul terapeutic prin informarea sa și cooptarea la decizia medicală.

Aderență – administrarea cu strictețe de către pacient a medicamentelor prescrise de medic pe întreaga durată a tratamentului și atragerea acestuia la tratament, pentru ca acesta să urmeze întregul curs de tratament.

Non-aderență reprezintă refuzul sau incapacitatea de a administra medicamentele prescrise de către medic. Comportamentul non-aderent reprezintă cea mai mare problemă în controlul TB și poate avea consecințe grave

Caseta 43. Îngrijire și suport pentru pacienții cu TB sensibilă și TB MDR/RR.

- Educația și consilierea în domeniul sănătății privind boala și aderența la tratament trebuie furnizate pacienților care urmează tratament TB (*recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).
- Un pachet de intervenții pentru aderență la tratament poate fi oferit pacienților care urmează tratament TB, împreună cu selectarea unei opțiuni adecvate de administrare a tratamentului (*recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).

- Una sau mai multe dintre următoarele intervenții de aderență la tratament (complementare și care nu se exclud reciproc) pot fi oferite pacienților care primesc tratament TB sau furnizorilor de servicii medicale:
 - ✓ urmărirea (tragers) sau monitorizarea digitală a medicamentelor (*recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor*);
 - ✓ suport material pentru pacient (*recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor*);
 - ✓ suport psihologic pentru pacient (*recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*);
 - ✓ educația personalului (*recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- Pacienții care urmează tratamentul de tuberculoză pot beneficia de următoarele opțiuni de tratament:
 - ✓ se recomandă tratamentul direct observat (DOT/VST) în comunitate sau la domiciliu în raport cu DOT/VST în instituțiile medicale sau cu tratament nesupravegheat (*recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor*);
 - ✓ DOT/VST administrat de furnizori instruiți sau de asistenți medicali este recomandat în raport cu DOT/VST administrat de membrii familiei sau tratament nesupravegheat (*recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor*);
 - ✓ tratamentul video observat (VST) poate înlocui DOT atunci când tehnologia de comunicare video este disponibilă și poate fi organizată și operată în mod corespunzător de furnizorii de servicii medicale și de pacienți (*recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor*).
- Pacienții cu TB MDR trebuie tratați utilizând în principal îngrijiri ambulatorii, mai degrabă decât modele de îngrijiri bazate pe spitalizare (*recomandare condiționată, dovezi de calitate foarte scăzută*).
- Un model descentralizat de îngrijire este recomandat față de un model centralizat pentru pacienții cu TB MDR aflați în tratament (*recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută în dovezi*).

Intervențiile de aderență la tratament:

- **Educația pacientului:** educație în domeniul sănătății și consiliere;
- **Educația personalului:** educație, memento sau grafic, instrument educațional și ajutor pentru desktop pentru luarea deciziilor și memento;
- **Suport material:** suport alimentar sau financiar, cum ar fi mese, coșuri de mâncare, suplimente alimentare, tichete alimentare, subvenții pentru transport, indemnizație de locuit, stimulente pentru locuințe sau bonus financiar. Acest suport abordează costurile indirecte suportate de pacienți sau de însoțitorii lor în accesarea serviciilor de sănătate și, eventual, încearcă să diminueze consecințele pierderii de venituri legate de boală.
- **Suport psihologic** - consilierea pacientului și/sau suport în grupuri de la egal la egal.
- **Tracer:** comunicarea cu pacientul, inclusiv vizita la domiciliu sau comunicare prin telefon mobil, precum SMS sau apel telefonic (vocal).
- **Monitor digital de medicamente:** un monitor digital de medicație este un dispozitiv care poate măsura timpul dintre deschiderile cutiei pentru pastile. Monitorul de medicamente poate oferi memento-uri audio sau poate trimite un SMS pentru a reaminti pacientului să ia medicamente, împreună cu înregistrarea la deschiderea cutiei de pastile.

Notă. Intervențiile trebuie selectate pe baza evaluării necesităților individuale ale pacientului, a resurselor furnizorului și a condițiilor de implementare.

Caseta 44. Educația bolnavului de TB și a familiei sale.

- Este un mijloc important de a îmbunătăți colaborarea pacientului la administrarea medicamentelor, de a facilita cunoașterea bolii și creșterea compliancei la tratament.
- Este importantă înțelegerea de către bolnav și membrii familiei sale a particularităților maladiei, a factorilor de risc favorizanți în apariția și progresarea ei, înțelegerea importanței aportului propriu și al personalului medical la optimizarea rezultatelor tratamentului efectuat, necesității administrării corecte și sistematice a MTS, pentru combaterea rapidă și eficientă a maladiei.
- Programul educațional trebuie să fie individual, maximal adaptat la fiecare bolnav în parte, interactiv, practic, realizabil, accesibil și axat pe ameliorarea calității vieții bolnavului și familiei sale.
- Componentele programului educațional: renunțarea la fumat, informarea pacientului și a familiei despre natura și cauzele TB, despre evoluția bolii cu și fără tratament, despre beneficiile tratamentului și despre posibilele efecte adverse ale medicamentelor, despre importanța administrării sistematice a tratamentului. Pacientul trebuie ajutat să înțeleagă că tratamentul efectuat corect și la timp, alimentația calitativă, evitarea nocivităților și a lucrului fizic greu este o garanție a vindecării sau minimizării progresării, complicării maladiei.
- Programele educaționale pot varia de la fișe informaționale, până la ședințe și seminare educaționale, prin oferirea informației despre TB și familiarizarea cu deprinderile practice.
- Procesul educativ este mai efektiv când se realizează în grupuri mici.

Programele educaționale pot fi derulate în cadrul Centrelor Comunitare, cu implicarea organizațiilor neguvernamentale

Caseta 45. Suportul social și motivațional.

Suportul social se referă la percepția persoanei și la confirmarea că el/ea este parte a unei rețele sociale căreia îi pasă de el/ea. Suportul social este un factor predictiv al stării sănătății și al mortalității. Suportul social este determinat de accesul la 4 resurse:

- ✓ **suportul informațional** se referă la orice informații utile, care ajută o persoană să-și rezolve problemele și să readreseze sursele de stres; include instruire și educație;
- ✓ **suportul emoțional** se referă la toate formele de asistență, care contribuie la consolidarea respectului de sine prin empatie, încredere, încurajare și îngrijire, și care o va ajuta să facă față provocărilor psihologice în viață;
- ✓ **suport de companie** se referă la suportul, care face ca persoana să se simte că el/ea aparține rețelei sociale, și că el/ea se poate baza pe această rețea în caz de necesitate;
- ✓ **suportul material** se referă la toate bunurile, inclusiv financiare, pe care o persoană le primește prin intermediul rețelei sociale și la asistență, pentru a face față obstacolelor zilnice.

Suportul motivațional - mici recompense (stimulente) oferite pacientului pe parcursul tratamentului, pentru încurajarea administrării medicamentelor antituberculoase și respectării DOT/VST.

C.3. DOCUMENTAȚIA MEDICALĂ DE EVIDENȚĂ A CAZULUI CU TUBERCULOZĂ

Caseta 46. Lista documentației medicale standardizate.

TB01 – Fișa de tratament a bolnavului de tuberculoză;
 TB03 – Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză;
 TB03 RR/MDR TB - Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză multi-drog-rezistentă;
 TB04 – Registru de evidență a examenelor bacteriologice de laborator;
 TB05 – Formular de solicitare a examenelor de microscopie și Xpert MTB/RIF pentru diagnosticul tuberculozei;
 TB06 - Formular de solicitare a examenelor microbiologice pentru diagnosticul tuberculozei;
 TB09 - Formular de trimitere / transfer a pacientului cu tuberculoză;
 F089/1-e - Aviz despre notificarea cazului de tuberculoză și rezultatele tratamentului;
 F090 - Fișa de declarare și evidență a cazurilor de tuberculoză RR/MDR;
 Registre de evidență a medicamentelor antituberculoase

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

Prestatorii de AMP	Personal: - medic de familie; - laborant; - asistentele medicului de familie; - consilier CTV.
	Aparataj, utilaj: - tonometru; - fonendoscop; - microscop optic; - laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei.
	Medicamente: - Atituberculoase: preparate de linia I-a și a II-a, conform categoriei bolnavilor: Isoniazidum, Rifampicinum*, Ethambutolum, Pyrazinamidum, Levofloxacinum, Moxifloxacinum, Bedaquilinum, Linezolidum, Clofaziminum*, Cycloserinum*, Delamanidum*, Imipenemum + Cilastatinum, Meropenemum, Amikacinum, Ethionamidum*, Protionamidum*, Acidum para-aminosalicylicum, Pretomanid - Tuberculinum*; - Vaccin BCG*.

E. INDICATORII DE MONITORIZARE AI IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Obiectivul	Denumirea indicatorului	Numărător	Numitor
Depistarea timpurie a cazurilor cu tuberculoză prin asigurarea accesului universal la screening sistematic al contacților și grupurilor cu risc sporit la tuberculoză	Rata mortalității prin tuberculoză la 100 mii de populație	Numărul estimat de decese prin tuberculoză (ICD A15-19; B90) (din VRS)	Numărul total al populației/ 100 mii
	Rata de notificare a tuberculozei la 100 mii de populație	Numărul total de pacienți cu tuberculoză (cazuri noi și recidive) notificați	Numărul populației/100 mii
	Rata de acoperire a contacților cu screening sistematic pentru tuberculoză activă (%)	Numărul contacților pacienților cu tuberculoză identificați în anul de raportare, care au fost examinați pentru tuberculoză	Numărul contacților pacienților cu tuberculoză activă identificați în anul de raportare
	Ponderea cazurilor noi pulmonare cu forme distructive	Numărul total de cazuri noi pulmonare, notificate cu forme distructive x 100%	Numărul total de cazuri noi pulmonare
Asigurarea diagnosticului precoce al tuturor formelor de tuberculoză prin asigurarea accesului universal la diagnosticul precoce al tuturor formelor de tuberculoză și la testele de sensibilitate la medicamente, inclusiv utilizarea testelor rapide.	Ponderea pacienților cu tuberculoză (cazuri noi și recidive) notificați în rândul pacienților testați cu teste rapide de diagnostic, recomandate de Organizația Mondială a Sănătății (%)	Numărul de pacienți (cazuri noi și recidive) testați cu un test rapid de diagnostic, recomandat de Organizația Mondială a Sănătății (de exemplu, Xpert MTB / RIF) ca test de diagnostic inițial (indiferent de rezultatul testului) * 100	Numărul total de pacienți (cazuri noi și recidive) notificați
	Rata de notificare a tuberculozei rezistente la Rifampicinum și multidrogrezistente la 100 mii de populație	Numărul total de cazuri raportate de tuberculoză rezistentă la Rifampicinum și multidrogrezistentă confirmate bacteriologic	Numărul mediu al populației în perioada de referință
	Rata de acoperire cu testul de sensibilitate la medicamente în rândul tuturor pacienților cu tuberculoză pulmonară (%)	Numărul de pacienți cu test de sensibilitate la medicamente, cel puțin la Rifampicinum, în rândul pacienților cu tuberculoză pulmonară * 100* * Acoperirea cu teste de sensibilitate la medicamente include rezultatele testelor moleculare (de exemplu, testul rapid de diagnostic recomandat de Organizația Mondială a Sănătății), precum și rezultatele metodelor tradiționale fenotipice	Numitorul 1: numărul total de pacienți notificați înregistrați cu tuberculoză pulmonară. Numitorul 2: numărul total de pacienți cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic
Asigurarea tratamentului tuberculozei sensibile și tuberculozei rezistente la Rifampicinum și multidrogrezistente prin asigurarea accesului echitabil la tratament de calitate și îngrijiri continue pentru toate persoanele cu tuberculoză, inclusiv copii, prin abordare centrată pe persoană și suport în baza necesităților persoanei	Ponderea pacienților care au inițiat tratamentul antituberculos cu medicamentele de primă linie în condiții de ambulatoriu (%)	Ponderea estimată a pacienților care primesc tratament antituberculos în condiții de ambulatoriu (%) în rândul pacienților care încep tratamentul cu medicamente antituberculoase de primă linie. <u>Indicator suplimentar:</u> Ponderea estimată a pacienților care primesc tratament antituberculos în condiții de ambulatoriu (%) în rândul pacienților care încep tratamentul antituberculos cu medicamente de linia a doua	
	Ponderea pacienților notificați cu tuberculoză rezistentă la Rifampicinum și multidrogrezistentă înrolați în tratament (%)	Numărul total de pacienți cu tuberculoză rezistentă la Rifampicinum și multidrogrezistentă înscrisi în tratament cu medicamentele de linia a doua	Numărul total de pacienți cu tuberculoză rezistentă la Rifampicinum și multidrogrezistentă notificați

	Rata de succes al tratamentului în rândul tuturor pacienților cu tuberculoză sensibilă (cazuri noi și recidive) (%)	Numărul de cazuri noi și recidive de tuberculoză înregistrate în perioada specificată și tratate cu succes	Numărul total de pacienți cu tuberculoză (cazuri noi și recidive) notificați în aceeași perioadă
	Rata de succes al tratamentului în cohorta cazurilor noi de tratament al tuberculozei rezistente la Rifampicinum și multidrogrezistente (%)	Numărul de pacienți cu tuberculoză rezistentă la Rifampicinum și multidrogrezistentă confirmați bacteriologic în perioada specificată, care au fost tratați cu succes	Numărul de pacienți cu tuberculoză rezistentă la Rifampicinum și multidrogrezistentă confirmați bacteriologic, care au început un regim de tratament antituberculos în perioada specificată
	Rata de acoperire cu regimuri de tratament peroral scurte modificate (mSTR) (%)	Numărul de pacienți cu tuberculoză tratați cu regimuri de tratament peroral scurte modificate	Numărul de pacienți notificați eligibili pentru tratament cu regimuri de tratament peroral scurte modificate
Asigurarea acoperirii universale și continuității serviciilor medicale, gestionarea co-morbidităților și problemelor social-economice în baza necesităților	Rata de acoperire cu testare la HIV (%)	Numărul total de pacienți cu tuberculoză (cazuri noi și recidive) notificați pe parcursul perioadei de referință, testați la HIV, *100	Numărul total de pacienți cu tuberculoză (cazuri noi și recidive) notificați pe parcursul perioadei de referință
	Pondereea pacienților cu TB/HIV care au inițiat tratamentul antituberculos în numărul de pacienți cu TB/HIV (%)	Numărul total de pacienți cu TB/HIV care au inițiat tratament pentru tuberculoză pe parcursul perioadei de referință, *100	Numărul total de pacienți cu TB/HIV notificați pe parcursul perioadei de referință
	Rata de acoperire cu tratament antiretroviral a pacienților cu TB/HIV (%)	Numărul total de pacienți cu coinfecție TB/HIV (cazuri noi și recidive) notificați într-o anumită perioadă, care au inițiat tratamentul antiretroviral*	Numărul total de pacienți cu tuberculoză (cazuri noi și recidive) notificați în perioada specificată, care sunt HIV pozitivi
Reducerea transmiterii tuberculozei în societate prin măsuri de prevenire în răspunsul la tuberculoză, inclusiv extinderea tratamentului preventiv al tuberculozei la persoanele care trăiesc cu HIV, contactii adulți, copii și asigurarea a cel puțin 95% ratei de vaccinare cu vaccinul Bacillus Calmette-Guérin la noi născuți	Rata de vaccinare cu Bacillus Calmette- Guérin până la vârsta de 12 luni	Numărul total de copii nou- născuți, vaccinați cu vaccinul antituberculos Bacillus Calmette-Guérin la naștere pe parcursul perioadei de referință	Numărul total de copii nou-născuți pe parcursul perioadei de referință
	Pondereea persoanelor eligibile din populațiile cu risc sporit de infectare testate pentru infecția tuberculoasă (%)	Numărul total de persoane din populațiile cu risc sporit care au fost testate pentru infecția tuberculoasă în perioada de raportare	Numărul total de persoane din populațiile cu risc sporit care au fost eligibile pentru testare în perioada de raportare
	Rata de acoperire cu tratament preventiv al tuberculozei (%) la copiii cu vârsta sub 5 ani care au venit în contact cu tuberculoza	Numărul total de copii cu vârsta <5 ani care au venit în contact cu bolnavi cu tuberculoză înscrși în tratamentul preventiv TB în perioada specificată.	Numărul de copii cu vârsta <5 ani din contact cu bolnavi cu tuberculoză eligibili pentru tratamentul infecției tuberculoase în perioada specificată
	Rata de acoperire cu tratament preventiv al tuberculozei în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV (%)	Numărul total de pacienți noi cu HIV care au primit tratament contra infecției tuberculoase latente în perioada specificată.	Numărul total de pacienți noi cu HIV cu indicații pentru tratamentul infecției tuberculoase latente în perioada specificată

F. ASPECTE MEDICO-ORGANIZATORICE

Cerințele privind necesitatea intervențiilor diagnostic-curativă a pacientului în alte subdiviziuni medicale (centre/instituții) și modalitatea pregătirii către investigațiile respective.

Investigația	Instituția unde se efectuează	Persoanele de contact
Consultația fiziopulmonolog	IMSP SR Edineț	Cab.405
Investigații de laborator	IMSP CS Edineț	Laborator
ECG	IMSP CS Edineț	Cab.216
Radiografia pulmonara	IMSP CS Edineț	Et.II Bloc A Cab.216
Sputa BAAR	IMSP SR Edineț	Cab.ftiziatru
Test tuberculonic	IMSP CS Edineț	

Procedura de pregătire diagnostic-curativă a pacientului:

1. Necesitatea efectuării investigațiilor vor fi argumentate în cartela medicală (formular 025e).
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (forma 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea investigației, consultației respective. Îndreptarea se completează de către medicul de familie.

Cerințele față de conținutul, perfectarea și transmiterea documentației medicale pentru trimiterea pacientului.

1. Pentru efectuarea investigațiilor, consultației la medicul specialist în altă instituție (care necesită prezența pacientului), se eliberează, de către medicul de familie, îndreptare, care va include obligatoriu diagnosticul clinic complet, rezultatele investigațiilor realizate la nivel de AMP și argumentarea necesității procedurii, consultației medicului specialist (formular 027e). Pacientul va prezenta formular 027e în instituția medicală vizată.

Ordinea de asigurare a circulației documentației medicale, inclusive întoarcerea în instituție la locul de observare.

1. Programarea pacienților pentru investigații și consultații suplimentare, se efectuează în baza contractelor încheiate cu centrele de profil. Pacienții vor fi direcționați la persoana responsabilă, care asigură programarea acestora, prin contactare telefonică a registraturii instituției medicale solicitate sau SIRS.M. Biletul de trimitere forma 027e va fi înregistrat în registrul de evidență.
2. La întoarcerea în instituție, la locul de observare, pacientul va prezenta medicului de familie rezultatele investigațiilor efectuate și concluzia medicală în formularul 027e.

Cerințele față de organizarea circulației (trimiterea) pacientului.

1. Pacientul este obligat să respecte rîndul de programare, cu excepția cazurilor de urgențe medicale.

Ordinea instruirii pacientului cu privire la scopul investigațiilor.

1. Medicul de familie va explica pacientului necesitatea și scopul realizării investigației, consultației, tehnica de pregătire, precum și modalitatea efectuării acestora.

Ordinea instruirii pacientului cu privire la acțiunile necesare la întoarcerea, pentru evidența ulterioară.

1. Pacientul este informat despre necesitatea prezentării obligatorii la medicul de familie cu rezultatele investigației, pentru conduita în dinamică.

ANEXE

Anexa 1.

Volumul, frecvența și realizatorii măsurilor antiepidemice în focarele de TB.

Nr	Măsurile în focar	Grupul de risc epidemiologic al focarului			Realizatorii
		1	2	3	
1.	Izolarea, la necesitate, spitalizarea bolnavului	La depistare	La depistare	La depistare	SFP, AMP, CSP teritorial
2.	Examinarea epidemiologică	La înregistrare La scoaterea din evidență	La înregistrare La scoaterea din evidență.	La înregistrare La scoaterea din evidență	CSP teritorial; SFP; AMP
3.	Vizita FP cu examenul contacților	La depistare și 1 vizită la 3 luni	La depistare și 1 vizită la 3 luni	La depistare și 1 vizită la 3 luni	SFP
4.	Vizita asistentului FP	1 vizită la 2 luni	1 vizită la 3 luni	1 vizită la 3 luni	SFP
5.	Vizita MF cu examenul contacților	La depistare și 1 vizită în lună	La depistare și 1 vizită în lună	La depistare și 1 vizită în lună	Serviciul AMP
6.	Examenul și supravegherea medicală a contacților	1. La înregistrare. 2. Perioada riscului de transmitere a infecției. 3. Timp de 12 luni de la vindecare, abacilare, plecare, decesul bolnavului.	1. La înregistrare. 2. Perioada riscului de transmitere a infecției. 3. Timp de 6 luni de la vindecare, abacilare, plecare, decesul bolnavului.	1. La înregistrare. 2. Perioada riscului de transmitere a infecției. 3. Timp de 3 luni de la vindecare, abacilare, plecare, decesul bolnavului.	SFP; Serviciul de AMP
7.	Administrarea tratamentului preventiv	Conform prescripțiilor FP	Conform prescripțiilor FP		AMP; SFP

Reacțiile adverse de semnificație clinică sau de interes special pentru monitorizarea și gestionarea activă a siguranței medicamentelor antituberculoase (aDSM)

Reacțiile adverse de semnificație clinică sau de interes special pentru monitorizarea și gestionarea siguranței medicamentelor active pentru TB (aDSM) sunt următoarele:

1) Toate reacțiile grave.

2) Toate reacțiile adverse de interes special (lista sugerată):

- neuropatie periferică (parestezie);
- tulburări psihice și toxicitate la nivelul sistemului nervos central (de exemplu, depresie, psihoză, intenție suicidară și convulsii);
- tulburare a nervului optic (nevrita optică) sau retinopatie;
- ototoxicitate (deficiență de auz și pierderea auzului);
- mielosupresie (manifestată ca anemie, trombocitopenie, neutropenie sau leucopenie);
- interval QT prelungit (corecție Fridericia);
- acidoză lactică;
- hepatită (definită ca creșterea ale alanin aminotransferazei [ALT] sau aspartat aminotransferazei [AST] $\geq 5 \times$ limita superioară a normalului [LSN] sau creșteri ale ALT sau AST $\geq 3 \times$ LSN cu manifestări clinice, sau creșteri ale ALT sau AST $\geq 3 \times$ LSN cu creșterea concomitentă a bilirubinei $\geq 1,5 \times$ LSN);
- hipotiroidism;
- hipokaliemie;
- pancreatită;
- fosfolipidoză; și
- leziune renală acută (insuficiență renală acută).

3) Reacțiile adverse care conduc la întreruperea tratamentului sau modificarea dozei medicamentului.

4) Reacțiile adverse care nu sunt enumerate mai sus, dar considerate ca fiind semnificative din punct de vedere clinic de către clinician.

Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase și acțiunile întreprinse în cazul declanșării lor.

EA	Agent suspectat	Strategii de management	Comentarii
Reacție alergică, anafilaxie și erupții cutanate	Orice medicament	- În cazul erupțiilor cutanate severe (descuamarea pielii, afectarea mucoaselor și starea de rău sistemic a pacientului) și reacțiile alergice grave, se întrerupe orice tratament până la rezolvarea reacției. Gestionati anafilaxia conform protocoalelor standard de urgență. - Exclueți alte cauze potențiale ale reacțiilor alergice cutanate (de exemplu, scabie și alți agenți de mediu). - Pentru reacții cutanate non-severe, continuați medicamentele TB și gestionați simptomele cu medicamente auxiliare relevante: - antihistaminice și loțiuni de calamină; - cremă cu Hydrocortisonum (erupție cutanată localizată); - Prednisonum peroral (doză mică, curs scurt); - protecție solară (pentru a preveni fototoxicitatea); - loțiune hidratantă pentru pielea uscată (frecventă la pacienții care primesc Clofaziminum* și la pacienții diabetici); și - peroxid de benzoil topic pentru erupții acneiforme. După rezolvarea reacțiilor cutanate severe, reintroduceți medicamentele unul câte unul, medicamentul cel mai probabil să provoace reacția fiind administrat ultimul; luați în considerare evitarea sau înlocuirea medicamentelor care sunt foarte susceptibile de a fi provocat o reacție severă și nu reintroduceți medicamente neesențiale pentru tuberculoză – acest lucru poate necesita o schimbare a regimului dacă a fost utilizat un regim standardizat. - Retragerea permanentă a oricărui medicament confirmat a fi cauza unei reacții grave la medicament și consilierea pacientului cu privire la evitarea medicamentului în viitor.	- Istoricul alergiilor anterioare la medicamente trebuie revizuit cu atenție și notat în fișa de tratament. - O reacție de înroșire a feței la Z este de obicei ușoară și se rezolvă cu timpul; Acesta poate fi gestionată cu antihistaminice. - Bufeurile, mâncărimea și palpitațiile pot fi cauzate de Isoniazidum* și alimente care conțin tiramină (de exemplu, brânză și vin roșu) – recomandați pacientului evitarea acestor alimente. - Deși rareori raportate, pacienții (în special adolescenții) cărora li se administrează scheme de tratament TB MDR/RR care conțin medicamente noi și reprofileate prezintă uneori o erupție papulară acneiformă non-gravă. Peroxidul topic de benzoil poate fi de ajutor, dar această erupție cutanată se rezolvă în cele din urmă fără intervenție. - Orice medicamente pot provoca urticarie. Reintroduceți fiecare medicament pe rând pentru a identifica agentul causal. Desensibilizarea poate fi încercată dacă este necesar. - Unele antihistaminice (de exemplu Diphenhydraminum) sunt asociate cu prelungirea intervalului QT; acest risc trebuie echilibrat cu beneficiile pentru pacient, luând în considerare expunerea pacientului la alte medicamente care prelungesc intervalul QT și fezabilitatea unei monitorizări ECG mai atente, dacă este necesar, în acel context. - Nu luați în considerare reintroducerea oricăror medicamente care au dus la anafilaxie sau sindrom Stevens-Johnson
Alopecie	H, Eto/Pto	- Asigurați pacientul că pierderea părului legată de medicamentele TB se rezolvă de obicei după finalizarea tratamentului. - Poate fi utilă educarea pacientului cu privire la alte cauze ale căderii părului, deoarece acestea ar putea fi, de asemenea, investigate și abordate.	- Alopecia apare mai frecvent după expunerea prelungită (>18 luni) la medicamentele TB. - Alte cauze posibile ale căderii părului includ nașterea, evenimentele de viață stresante, utilizarea produselor abrazive pentru păr, sindromul ovarului polichistic, psoriazisul, boala tiroidiană, deficiențele minerale, căderea ereditară a părului și îmbătrânirea.
Artrita și artralgie	Z, Bdq, Lfx	Inițiați tratamentul cu medicament antiinflamator nesteroidian (Indometacinum sau Ibuprofenum) pentru ameliorare simptomatică.	Simptomele artralgiei induse de medicamente se diminuează adesea în timp, chiar și fără intervenție.

	Mfx, H	2. Excludeți alte cauze ale artralgiei (de exemplu, traumatisme sau leziuni). 3. Dacă este posibil, reduceți doza de agent suspectat (probabil Z), cu condiția ca acest lucru să nu compromită eficacitatea medicamentului sau a regimului TB. 4. În cazurile severe, cu nici o ameliorare a simptomelor, retrageți medicamentul sau medicamentele suspectate, și substituiți cu un alt medicament eficient, dacă este necesar – acest lucru poate necesita o schimbare a regimului în cazul în care se utilizează un regim standardizat.	2. Dacă o articulație este umflată acut, roșie și caldă, luați în considerare aspirația pentru diagnosticarea gutei, infecției, bolilor autoimune și a altor cauze. 3. Nivelurile de acid uric pot fi crescute la pacienții tratați cu Z. Există puține dovezi care să susțină adăugarea de Allopurinolum, deși poate fi util dacă guta este confirmată.
Candidoză	Lfx, Mfx Mpm, Imp/cln, Lzd	1. Tipurile comune de infecție cu drojdie sunt, de obicei, ușor de tratat cu agenți antifungici topici sau un curs scurt de medicamente sistemice perorale. 2. Prezentarea în rândul persoanelor imunodeprimate poate fi severă și poate necesita tratament cu medicamente mai puternice. Pacienții care prezintă simptome severe trebuie retestați pentru infecția HIV.	1. Cele mai frecvente tipuri de infecție cu drojdie asociate cu tratamentul antibacterian includ candidoza vulvovaginală și peniana, aftele orale și candidoza cutanată. 2. Alți factori de risc comuni includ sarcina și diabetul zaharat necontrolat.
Toxicitate la nivelul SNC (amețeli, insomnie și dureri de cap)	Lfx, Mfx, Dlm, Am, Trd/Cs, Mpm Bdq, Eto/ Pto, H, Pa	1. Luați în considerare alte cauze ale simptomelor SNC (de exemplu, aritmii, antagoniști ai receptorilor H-2, anestezice locale, cancer, consum de substanțe recreative, stres, hiperventilație) și gestionați corespunzător. 2. Excludeți cauzele mai grave ale durerilor de cap, inclusiv presiunea intracraniană crescută, preeclampsia, meningita și alte infecții ale SNC – investigați temeinic la pacienții cu infecție HIV. 3. Gestionați durerile de cap legate de medicamente cu medicamente analgezice (Ibuprofenom, Paracetamolom) și încurajați o bună hidratare. Luați în considerare antidepressiv triciclic cu doze mici pentru durerile de cap refractare. 4. Administrați medicamente într-un moment diferit al zilei (de exemplu, înainte de culcare sau dimineața devreme) pentru a reduce impactul simptomelor specifice ale SNC asupra activităților zilnice. 5. Pentru alte simptome ale SNC, luați în considerare scăderea dozei de medicament suspectat, cu condiția ca acest lucru să nu compromită eficacitatea medicamentului sau a regimului TB. De asemenea, luați în considerare inițierea medicamentului la o doză mică și creșterea treptată până la doza completă pe parcursul a 2 săptămâni. 6. În cazurile severe, cu nici o ameliorare a simptomelor, retrageți medicamentul sau medicamentele suspectate, și substituiți cu un alt medicament eficient, dacă este necesar – acest lucru poate necesita o schimbare a regimului în cazul în care se utilizează un regim standardizat.	1. Simptomele prelungirii intervalului QT pot include amețeli și sincopă; poate fi indicată o monitorizare ECG mai atentă. 2. Durerile de cap și amețelile legate de medicamente sunt adesea auto-limitate și ușurate în timp. 3. Pyridoxinum (vitamina B6) poate ajuta la prevenirea neurotoxicității în timpul expunerii la Trd/C și H. 4. Dozele mari de antidepressiv triciclic sunt asociate cu prelungirea intervalului QT; acest risc trebuie echilibrat cu beneficiile pentru pacient, luând în considerare expunerea pacientului la alte medicamente care prelungesc intervalul QT și fezabilitatea unei monitorizări ECG mai atente, dacă este necesar, în acel context. 5. Plenitudinea în urechi și țiuitul intermitent sunt simptome precoce ale toxicității vestibulare și, în general, simptomele nu se îmbunătățesc la stoparea medicamentelor; În astfel de cazuri, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze precoce aceste simptome, iar medicamentul injectabil trebuie întrerupt. 6. Dlm a fost asociat cu insomnie și tulburări de somn din cauza coșmarurilor – acest lucru poate deveni intolerabil și necesită retragerea medicamentelor, în special la copii.
Depresie, idei suicidale	Trd/Cs, Dlm Lfx, Mfx	1. Recunoașteți și evaluați circumstanțele psihologice și socio-economice, problemele emoționale și nivelul de control al altor afecțiuni cronice. Consultați serviciile disponibile pentru consiliere și asistență socială.	1. Deși simptomele depresive pot fi așteptate la diagnosticarea TB MDR/RR, iar unele medicamente TB pot fi asociate cu reacțiile adverse psihiatrice, nu subestimați contribuția condițiilor psihologice, emoționale și socio-economice subiacente și a bolilor

		2. Examinați consumul de substanțe și alte boli mintale utilizând instrumente de screening validate și consultați serviciile relevante pentru intervenție și sprijin. 3. În cazurile în care simptomele depresive afectează aderența la tratament și alte activități ale vieții de zi cu zi, terapia antidepresivă poate fi indicată. Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și antidepresivele triciclice (ATC) pot fi luate în considerare, dar interacțiunile medicamentoase-medicament sunt frecvente. 4. Dacă este posibil, se scade doza de medicament suspectat (de exemplu Cs) la limita inferioară de dozare în funcție de greutate, cu condiția ca acest lucru să nu compromită eficacitatea medicamentului sau a regimului TB. 5. În cazurile severe, cu nici o ameliorare a simptomelor, retrace medicamentul sau medicamentele suspectate, și substituiți cu un alt medicament eficient, dacă este necesar – acest lucru poate necesita o schimbare a regimului în cazul în care se utilizează un regim standardizat. 6. Verificați întotdeauna simptomele și semnele de idee suicidară la pacienții cu simptome depresive - dacă este indicat, retraceți toate medicamentele suspectate și spitalizați pacientul cu supraveghere de 24 de ore până când se stabilește.	cronice ca factori care contribuie la depresie. Unii pacienți pot necesita intervenție medicală pentru depresie chiar și după finalizarea tratamentului TB MDR/RR și trebuie referiți sau monitorizați în mod corespunzător. 2. Antecedentele de boală depresivă anterioară nu reprezintă o contraindicație pentru utilizarea acestor medicamente enumerate, dar acest lucru ar putea crește probabilitatea apariției depresiei în timpul tratamentului TB MDR/RR. Dacă un pacient are simptome depresive semnificative la începutul tratamentului, evitați utilizarea Cs și Dlm, dacă este posibil. 3. ISRS și ATC sunt asociate cu prelungirea intervalului QT; acest risc trebuie echilibrat cu beneficiile pentru pacient, luând în considerare expunerea pacientului la alte medicamente care prelungesc intervalul QT și fezabilitatea unei monitorizări ECG mai atente, dacă este necesar, în acel context.
Diaree și/sau flatulență sau balonare	PAS Eto/Pto, Mpm, Amx/ Clv, Lzd, Lfx, Mfx, Pa, S	1. Consiliați pacienții că un anumit grad de scaune moale și flatulență este inevitabil cu aceste medicamente, dar că aceste simptome se pot ameliora în timp fără a fi nevoie să renunțe la medicamente. 2. Încurajați consumul suficient de lichide.. 3. Administrați PAS numai o dată pe zi, dacă este tolerat. 4. Tratați diareea persistentă necomplicată (fără sânge în scaun și fără febră) cu Loperamidum. 5. Dacă diareea este severă, verificați electroliții serici și starea de deshidratare și gestionați în consecință. La copiii cu diaree acută, suplimentați zincul (20 mg pe zi) timp de 10-14 zile pentru a îmbunătăți absorbția apei și a electroliților. 6. În cazurile severe, fără ameliorarea simptomelor, retraceți medicamentul sau medicamentele suspectate și înlocuiți-l cu un alt medicament eficient, dacă este necesar.	1. Febra și diareea sau sângele din scaun sugerează alte cauze decât efectele secundare simple ale medicamentelor antituberculoase: • Colita pseudomembranoasă legată de antibioticele cu spectru larg (inclusiv FQ) este gravă și poate pune viața în pericol. Semnele de avertizare includ febră, diaree cu sânge, durere abdominală intensă și creșterea numărului de leucocitelor din sânge. • Paraziții și agenții patogeni obișnuiți din apă trebuie investigați și tratați. • Luați în considerare intoleranța la lactoză.
Tulburări electrolitice	Am S	1. Luați în considerare alte cauze ale dezechilibrului electrolitic (de exemplu, voma, diaree, arsuri, diabet zaharat și utilizarea insulinei, insuficiență cardiacă și utilizarea diureticelor) și gestionați-le. 2. Evaluați funcția renală și verificați alți electroliți (adică potasiu, magneziu, calciu și fosfat), dacă este posibil.	1. Simptomele clinice (de exemplu slăbiciune musculară și crampe, amețeli, greață și tulburări de concentrare) pot să nu fie evidente până când concentrația potasiului nu este de <3 mmol/l. 2. Hipokaliemia, hipomagneziemia și hipocalcemia pot prelungi intervalul QT; este necesară o monitorizare ECG mai atentă până la corectarea nivelurilor.

		3. Rehidratați și înlocuiți electroliții după cum este necesar – dacă nu puteți verifica nivelurile de magneziu, luați în considerare suplimentarea cu magneziu în cazurile de hipokaliemie refractară. 4. Amiloridum sau Spironolactonum pot ajuta la reducerea pierderii de potasiu și magneziu. 5. Pacienții cu hipokaliemie severă (<2,5 mmol/l) trebuie spitalizați pentru substituție electrolitică i.v. și monitorizare cardiacă.	3. Substituenții perorali de potasiu pot provoca greață și vomă, iar magneziul peroral poate provoca diaree.
Gastrita și durerile abdominale	Eto/Pto, PAS, Cfz Lfx, Mfx, H, E, Z, Mpm, Dlm, Amx/clv	1. Durerea abdominală poate fi asociată cu reacțiile adverse, cum sunt pancreatita, acidoza lactică și hepatita. Dacă se suspectează aceste condiții, medicamentul sau medicamentele cauzali cei mai probabili trebuie reținuți în așteptarea unor investigații suplimentare și a unui management adecvat. 2. Dacă simptomele sunt compatibile cu gastrita (de exemplu arsură sau disconfort epigastric, gust acru în gură asociat cu reflux), inițiați tratamentul medical cu ajutorul blocanților H2 (de exemplu Ranitidinum) sau inhibitori ai pompei de protoni (Omeprazolom). Evitați utilizarea antiacidelor, dacă este posibil, deoarece acestea reduc absorbția FQ și, într-o măsură mai mică, H și E. 3. Dacă este posibil, reduceți doza de agent suspectat la nivel inferior de dozare în funcție de greutate, cu condiția ca acest lucru să nu compromită eficacitatea medicamentului sau a regimului TB. 4. În cazurile severe, fără ameliorarea simptomelor, retrageți medicamentul sau medicamentele suspecte și înlocuiți-l cu un alt medicament eficient, dacă este necesar – acest lucru poate necesita o schimbare a regimului dacă se întrerupe Cfz sau un FQ.	1. Luați în considerare alte cauze ale gastritei, cum ar fi reacțiile adverse grave sau infecția cu Helicobacter pylori și gestionați în consecință. 2. Gastrita trebuie recunoscută și gestionată corespunzător pentru a oferi ajutor pacienților și pentru a facilita aderența la tratamentul TB. 3. Inhibitorii pompei de protoni pot induce hipomagneziemie și pot duce la prelungirea intervalului QT; acest risc trebuie echilibrat cu beneficiile pentru pacient, luând în considerare expunerea pacientului la alte medicamente care prelungesc intervalul QT și fezabilitatea unei monitorizări ECG mai atente, dacă este necesar, în acel context. 4. Dacă trebuie utilizate antiacide, cronometrați administrarea acestora pentru a evita interferența cu medicamentele TB (de exemplu, luați antiacide cu 2 ore înainte sau 3 ore după medicamentele TB). 5. Gastrita este frecventă în timpul sarcinii, dar pacientele gravide cu dureri abdominale persistente sau severe trebuie investigate pentru alte cauze non-medicamentoase. 6. A fost raportată o suferință abdominală severă la utilizarea Cfz și medicamentul trebuie retras dacă este considerat a fi cauza cea mai probabilă.
Ginecomastie	Eto/Pto, H	1. Luați în considerare alte cauze (de exemplu, obezitatea, vârsta înaintată, pubertatea la băieți, substanțele recreaționale și alte droguri) și educați pacientul cu privire la cauzele posibile. 2. Asigurați pacientul că modificările țesutului mamar care sunt legate de medicamentele TB sunt temporare și că țesutul va reveni la normal după terminarea tratamentului.	1. Alte medicamente care pot provoca ginecomastie includ Spironolactonum, Cimetidinum, Ketoconazolom, Risperidonum, Omeprazolom și Efavirenzum*.
Hepatita	Z, H, Pa, Bdq Eto/Pto, Trd/Cs, PAS	1. Opriti toate medicamentele dacă enzimele hepatice sunt de >5 ori limita superioară a intervalului normal (indiferent de simptome) sau dacă sunt de >3 ori mai mari decât limita superioară, împreună cu simptome și semne de leziuni hepatice induse de medicamente. Așteptați ca enzimele hepatice să revină la <3 ori limita superioară a normalului. 2. Investigarea și tratarea altor cauze potențiale ale hepatitei (de exemplu, hepatită virală, hepatită indusă de alcool și alte medicamente hepatotoxice).	1. Simptomele și semnele de afectare hepatică includ greață, vărsături, oboseală, stare generală de rău, prurit, febră, durere în cadranul superior drept, ficat sensibil și icter. 2. Leziunea hepatică hepatocelulară indusă de medicamente cu icter (și niveluri crescute ale bilirubinei totale) indică o reacție gravă (legea lui Hy) și prezintă un risc ridicat de insuficiență hepatică acută. 3. Serologia virală trebuie efectuată pentru a investiga hepatita A, B și C.

		3. Reintroduceți mai întâi trei dintre cele mai puțin hepatotoxice medicamente pentru tuberculoză: de exemplu, Lzd, Dlm și un FQ. Toate cele trei medicamente pot fi inițiate împreună pentru a oferi un regim de bază. 4. Apoi introduceți medicamente potențial hepatotoxice unul câte unul, la fiecare 5-7 zile, monitorizând în același timp enzimele hepatice pentru a identifica medicamentul responsabil. 5. Dacă medicamentul cauzal cel mai probabil nu este esențial în regimul de tratament, nu îl reintroduceți. 6. În funcție de agentul cauzal cel mai probabil, retragerea medicamentului poate necesita o schimbare a regimului de tratament.	4. Antecedente de hepatită anterioară legate de medicamente poate sugera un medicamentul cauzal probabil sau medicamentele – sfătuiți pacientul și documentați în dosarul lor că aceste medicamente trebuie evitate în tratamentul viitor. 5. Pacienții cu probleme legate de consumul de alcool sau substanțe pot beneficia de intervenție psihosocială suplimentară și sprijin pentru aderență. 6. Nu reluați tratamentul cu Z după o leziune hepatică indusă de medicamente.
Hipotiroidism	Eto/Pto, PAS	1. Exclueți alte cauze (de exemplu, litiu, Amiodaronum, terapie anterioară cu iod radioactiv, disfuncție tiroidiană asociată sarcinii și boala Hashimoto). 2. Luați în considerare suplimentarea cu tiroxină dacă TSH este crescut >5 UI/ml și T4 liber este scăzut sau pacientul are simptome de hipotiroidism clinic. 3. Dacă TSH este de >10 UI / ml, începeți Levothyroxinum la 50 mcg zilnic (începeți cu o doză mai mică la pacienții vârstnici și la cei cu boli cardiovasculare semnificative). 4. Monitorizați TSH lunar și creșteți doza cu 12,5-25 mcg până când TSH se normalizează. 5. Continuați suplimentarea cu Levothyroxinum pe durata expunerii la agentul cauzal.	1. Simptomele hipotiroidismului includ oboseală, somnolență, intoleranță la frig, piele uscată, păr aspru, constipație, depresie și incapacitate de concentrare. Acestea pot fi dificil de distins de simptomele tuberculozei și de efectele secundare ale medicamentelor; prin urmare, se recomandă monitorizarea de rutină a TSH la pacienții cărora li se administrează PAS sau Eto/Pto. 2. Hipotiroidismul poate duce la prelungirea intervalului QT; acești pacienți pot necesita o monitorizare ECG mai atentă, în funcție de expunerea lor la medicamente care prelungesc intervalul QT. 3. Combinația dintre PAS și Eto / Pto crește probabilitatea hipotiroidismului, dar este complet reversibilă la întreruperea acestor medicamente.
Acidoza lactică	Lzd, H	1. Acidoză lactică suspectă la pacienții care prezintă stare de șoc sau boală acută în timpul tratamentului cu Lzd sau H. 2. Verificați electroliții și măsurați lactatul seric dacă diferența anionică este de >12 mmol/l sau dacă există alte motive pentru a suspecta acidoza lactică. 3. Se întrerupe administrarea Lzd și H și nu se reia tratamentul dacă apare acidoza lactică.	1. Semnele clinice de acidoză lactică pot include hipotensiune arterială severă, alterarea stării mentale, tahipnee și oligurie. 2. Diferența anionică calculată = sodiu – (clorură + bicarbonat).
Gust metalic	Eto/Pto H, Lfx, Mfx	1. Luați în considerare alte cauze (de exemplu, sarcină, infecțiile ale căilor respiratorii superioare, afecțiuni medicale concomitente și alte medicamente) și educați pacientul cu privire la posibilele motive pentru schimbarea gustului. 2. Suptul bomboanelor tari sau guma de mestecat poate fi de ajutor. 3. Asigurați pacientul că modificările gustului care sunt legate de medicamentele TB vor reveni la normal după finalizarea tratamentului.	1. Alte medicamente care duc la gustul metalic includ Metforminum, Lithium și Phenytoinum. 2. Condițiile care stau la baza care pot provoca gustul metalic includ diabetul, deficitul de zinc și boala Crohn .

Mielosupresi e	Lzd Mpm, H, Pa	1. Nu inițiați și nu continuați tratamentul cu Lzd atunci când hemoglobina serică <8 g/dl, neutrofilele <0,75 x 10⁹/l sau trombocitele <50 x 10⁹/l. În aceste cazuri poate fi necesară trimiterea pentru spitalizare și transfuzie de sânge. 2. Investigați alte cauze ale anemiei (de exemplu, TB și alte boli cronice, deficiențe nutriționale, sarcină și pierdere de sânge), neutropenie (HIV și alte infecții virale, leucemie și limfom) sau trombocitopenie (sarcină, alte medicamente și tulburări autoimune) și gestionați în mod corespunzător. 3. Lzd poate fi administrat în întreaga doză dacă parametrii hematologici se ameliorează prin transfuzie de sânge la începutul tratamentului. 4. Mielosupresia indusă de Lzd tinde să reapară odată cu expunerea continuă la Lzd după transfuzia de sânge; Lzd nu trebuie continuat pe termen lung în aceste cazuri. 5. Nu scădeți doza de Lzd la niveluri subterapeutice ca răspuns la această reacție adversă; mai degrabă, retrage Lzd și înlocuiți-l cu un alt medicament eficient – acest lucru poate necesita o schimbare a regimului de tratament.	1. Mielosupresia indusă de Lzd afectează de obicei eritrocitele din sânge, dar uneori afectează numai neutrofilele sau trombocitele izolate. 2. În cazuri rare, Mpm și H pot provoca anemie hemolitică. 3. Tratamentul eficient al tuberculozei, inclusiv cu Lzd, duce, de obicei, la ameliorarea anemiei cauzate de boala cronică; Transfuzia inițială de sânge la începutul tratamentului poate îmbunătăți parametrii hematologici suficient pentru a permite inițierea Lzd în cadrul unui regim eficient. 4. Transfuziile de sânge ar putea facilita, de asemenea, finalizarea duratei recomandate de Lzd, pentru a evita înlocuirea cu alte medicamente sau schimbarea regimurilor de tratament. 5. Au existat unele studii de caz care au raportat că Pyridoxinum (doza zilnică de 50 mg la adulți) poate proteja împotriva anemiei induse de Lzd, dar dovezile sunt echivoce. 6. Este puțin probabil ca suplimentele de fier să fie utile în tratamentul acut al anemiei induse de Lzd. 7. Cu excepția cazului în care este indicat pentru anemia feriprivă severă confirmată, suplimentarea cu fier poate fi amânată până mai târziu în tratamentul tuberculozei, când povara comprimatelor și efectele secundare ale compușilor feroși pot fi mai bine tolerate
Greață și voma	Eto/Pto, PAS, Amx/Clv, Bdq Lfx, Mfx, Mpm, H, E, Z, Cfz, Dlm, Imp/cln, Pa, Lzd, S	1. Evaluați semnele de pericol (de exemplu, deshidratare, tulburări electrolitice și hepatită). Se inițiază terapia de rehidratare dacă este indicat și se corectează tulburările electrolitice. Verificați hemoglobina și tratamentul ulcerelor hemoragice în cazurile de hematemeză. 2. Exclueți și gestionați alte cauze ale greții și vomei cu debut nou (de exemplu, hepatită, pancreatită, presiune intracraniană crescută, sarcină sau preeclampsie și gastroenterită). 3. Informați pacientul că aceste simptome sunt frecvente și, de obicei, mai grave la începutul tratamentului și că se îmbunătățesc adesea în timp, fără a fi nevoie să întrerupeți medicația. 4. Încurajați pacientul să încerce diferite moduri de a-și lua medicamentele în raport cu alimentele și calendarul activităților zilnice obișnuite: • Luați Eto/Pto sau PAS într-un moment diferit al zilei (de exemplu, chiar înainte de a merge la culcare). • Mâncați o gustare ușoară înainte sau după ce ați luat medicamente sau încercați diferite alimente. • Luați Eto/Pto sau PAS la 2 ore după alte medicamente antituberculoase. 5. Luați în considerare antiemetice dacă greața și voma persistă:	1. Greața este frecventă în primele săptămâni de tratament TB; De obicei, se diminuează cu timpul, deși unii pacienți au nevoie de terapie adjuvantă. 2. Informarea continuă, educația și sprijinul de la egal la egal pot ajuta pacienții să anticipeze și să facă față simptomelor comune. 3. Absorbția medicamentelor antituberculoase este adesea afectată de tipul și calendarul aportului alimentar; cu toate acestea, administrarea "ideală" a medicamentelor pentru tuberculoză, cu sau fără alimente, poate fi modificată dacă nu este tolerată de pacient. 4. Monitorizați funcția renală și înlocuiți electroliții și fluidele, după cum este necesar, în cazurile de vome persistente severe. 5. Luați în considerare întreruperea temporară a celui mai probabil medicament cauzal și reintroduceți-l treptat, prin creșterea lentă a dozei pe parcursul a 2 săptămâni. 6. Ondansetronum este un antagonist al receptorilor serotoninei 5-HT₃ și are proprietăți antiemetice puternice. Diferite antiemetice, chiar din aceeași clasă, pot fi încercate pentru unii pacienți. 7. Ondansetronum poate prelungi intervalul QT; acest risc trebuie echilibrat cu beneficiile pentru pacient, luând în considerare

		• Metoclopramidum - administrați cu 30 de minute înainte de medicamentele antituberculoase. • Ondansetronum (sau Promethazine) – se administrează cu 30 de minute înainte de medicamentele antituberculoase și din nou 8 ore mai târziu; poate fi utilizat singur sau cu •Metoclopramidum. 6. Dacă este posibil, reduceți doza de medicament suspectat la capătul inferior al benzii de dozare în funcție de greutate, cu condiția ca acest lucru să nu compromită eficacitatea medicamentului sau a regimului TB. 7. Pentru simptome care nu sunt remisive, rețineți medicamentul suspect sau medicamente, și înlocuiți cu un alt medicament eficient, dacă este necesar – acest lucru poate necesita o schimbare în regim dacă se utilizează un regim standardizat.	expunerea pacientului la alte medicamente care prelungesc intervalul QT și fezabilitatea unei monitorizări ECG mai atente, dacă este necesar, în acel context. 8. Pacienții cu "greață anticipatorie și vome" pot beneficia de o doză mică de anxiolitic (Diazepamum) cu 30 de minute înainte de a lua medicamente. 9. Antihistaminicele pot fi utile pentru greața asociată cu toxicitatea SNC sau vestibulară.
Nefrotoxicitate (toxicitate renală)	Am	1. Investigați și gestionați alte cauze ale toxicității renale (de exemplu, medicament antiinflamator nesteroidian, diabet, alte medicamente, deshidratare, insuficiență cardiacă congestivă și obstrucție urinară). 2. Întrerupeți agentul injectabil și înlocuiți-l cu un alt medicament eficient pentru tuberculoză, dacă este necesar. 3. Ajustați dozele de medicamente antituberculoase excretate renal în funcție de clearance-ul creatininei. 4. Monitorizați nivelurile creatininei și electroliților la fiecare 1-2 săptămâni până când sunt normale sau stabilizate.	1. Un istoric de diabet zaharat sau boli renale nu este o contraindicație pentru utilizarea Am; cu toate acestea, pacienții cu aceste comorbidități pot prezenta un risc crescut de insuficiență renală după expunerea la acest medicament injectabil; Insuficiența renală poate fi permanentă. 2. Administrarea renală este recomandată pentru medicamentele antituberculoase selectate la pacienții cu clearance-ul al creatininei <30 ml / min.
Nevrita optică	Lzd, E	1. Se întrerupe imediat administrarea Lzd și E la pacienții care prezintă simptome de nevrita optică. 2. Luați în considerare alte cauze ale nevritei optice (de exemplu, afecțiuni autoimune, expunerea la substanțe toxice, cum ar fi metanolul și alte infecții bacteriene sau virale) și consultați un oftalmolog. 3. Verificați zahărul din sânge și examinați la diabet. 4. Nu reintroduceți E. 5. Luați în considerare reintroducerea Lzd numai dacă alte opțiuni de tratament TB MDR/RR sunt sever limitate și nevrita optică a fost exclusă definitiv.	1. Simptomele nevritei optice includ dureri oculare, pierderea vederii și lumini intermitente; Simptomele sunt adesea unilaterale. 2. Toți pacienții cărora li se administrează Lzd și E trebuie instruiți la începutul tratamentului pentru a recunoaște simptomele precoce ale acestei reacții adverse care poate pune în pericol acuitatea vizuală și pentru a solicita asistență medicală de urgență. 3. Nevrita optică indusă de medicamente este de obicei reversibilă cu încetarea precoce a agentului ofensator.
Ototoxicitate (pierderea auzului, tinitus și vertij)	Am S	1. Retrațineți agentul injectabil dacă există tinitus nou sau agravat, amețeli, plenitudine în urechi sau dovezi de pierdere a auzului; înlocuiți cu un alt agent eficient. 2. Verificați funcția renală, deoarece nefrotoxicitatea este, de asemenea, o reacție adversă asociată cu agenți injectabili, iar un clearance-ul redus al creatininei poate duce la creșterea expunerii la medicamente ototoxice, cu exacerbarea simptomelor. 3. Simptomele vestibulare (de exemplu, amețeli și greață) se pot ameliora cu antihistaminice, cum ar fi Meclizinum sau Dimenhydrinatum.	1. Screening-ul audiologic, pentru a detecta modificările precoce și pierderea auzului de înaltă frecvență, este esențial pentru pacienții care necesită tratament cu acest agent injectabil. 2. Aspirina și diureticele de ansă sunt, de asemenea, ototoxice și pot exagera efectele aminoglicozidelor.

Neuropatie periferică	Lzd, H, Trd/ Cs Lfx, Mfx, Am	1. Gestionarea factorilor de risc de bază – corectarea și prevenirea deficiențelor vitaminice sau nutriționale, obținerea unui control mai bun al diabetului zaharat și educarea pacientului cu privire la posibilele cauze ale neuropatiei periferice. 2. Dozele de Pyridoxinum de 50 mg la adulți (25 mg la copii) trebuie administrate pentru profilaxia neuropatiei periferice; Cu toate acestea, dozele de Pyridoxinum nu trebuie crescute peste 100 mg la adulți deoarece, paradoxal, acest lucru poate contribui la agravarea simptomelor neuropatiei periferice. 3. Ameliorarea durerii neuropatice poate fi realizată cu medicamente antiinflamatorii nesteroidiene sau Paracetamol (Acetaminophen), ATC (antidepresiv triciclic), Pregabalinum, Gabapentinum sau Carbamazepinum. 4. Se întrerupe administrarea dozei mari de H dacă nu se consideră esențială în regim. 5. Dacă este posibil, scădeți doza de medicament suspectat (de exemplu Trd/C) până la limita inferioară a benzii de dozare în funcție de greutate, cu condiția ca acest lucru să nu compromită eficacitatea medicamentului sau a regimului TB. 6. În caz de agravare sau simptomele care nu se remit, retrageți medicamentul sau medicamentele suspectate și înlocuiți cu un alt medicament eficient dacă este necesar - acest lucru poate necesita o schimbare a regimului dacă este utilizat un regim standardizat.	1. Riscul de neuropatie periferică este crescut în malnutriție, diabet, consum excesiv de alcool, HIV, sarcină și administrarea concomitentă a mai multor medicamente suspectate; Aceste condiții nu sunt contraindicații pentru agenții enumerați. 2. H inhibă acțiunea metabolică a vitaminei B6 și Trd/C crește excreția renală a acesteia; prin urmare, suplimentarea cu Pyridoxinum poate proteja împotriva deficitului de vitamina B6 indus de medicamente, ceea ce duce la neuropatie periferică; Pyridoxinum nu pare să protejeze împotriva neuropatiei periferice induse de Lzd. 3. Neuropatia periferică se poate manifesta în diferite moduri și poate fi dificil de evaluat în mod corespunzător. 4. Rețineți că ATC sunt asociate cu prelungirea intervalului QT; acest risc trebuie echilibrat cu beneficiile pentru pacient, luând în considerare expunerea pacientului la alte medicamente care prelungesc intervalul QT și fezabilitatea unei monitorizări ECG mai atente, dacă este necesar, în acel context. 5. Carbamazepinum este un inductor puternic al CYP3A4 și nu trebuie utilizată împreună cu Bdq (interacțiunea medicament-medicament poate duce la niveluri subterapeutice de Bdq). 6. Mulți pacienți raportează o îmbunătățire a simptomelor atunci când agentul ofensator este stopat; cu toate acestea, neuropatia periferică indusă de medicamente este frecventă după expunerea prelungită la medicament și poate deveni ireversibilă (în special în cazul Lzd); O bună comunicare și luarea în comun a deciziilor cu pacientul sunt esențiale atunci când se ia în considerare tratamentul continuu cu medicamentul sau medicamentele suspectate.
Simptome psihotice (halucinații și iluzii)	Dlm, Trd/Cs, H Lfx, Mfx	1. Luați în considerare alte cauze ale simptomelor psihotice (de exemplu, febră, infecții ale SNC, leziuni sau traume craniene, abuz emoțional, privare de hrană sau somn, otrăvire cu metale grele, consum de substanțe recreaționale și afecțiuni psihologice și neurologice) și gestionați în mod corespunzător. 2. În cazurile severe – în special în cazul în care pacientul prezintă un risc potențial pentru ei înșiși sau alții – inițiați terapia antipsihotică (de exemplu, Haloperidolum) și se referă pentru spitalizare. 3. Verificați funcția renală, deoarece acest lucru poate duce la reducerea excreției și la creșterea expunerii la medicamente toxice – poate fi necesară dozarea modificată a medicamentelor TB. 4. Creșteți Pyridoxinum la doza zilnică maximă (100 mg pe zi la adulți) dacă se utilizează Trd / C sau H.	1. Antecedentele de simptome psihotice sau boli psihiatrice nu reprezintă o contraindicație pentru medicamentele enumerate, dar pot crește probabilitatea apariției simptomelor psihotice în timpul tratamentului cu aceste medicamente. 2. Simptomele psihotice induse de droguri sunt, în general, reversibile la retragerea agentului ofensator. 3. Administrarea renală este recomandată pentru medicamentele TB selectate la pacienții cu clearance-ul al creatininei <30 ml / min. 4. Unii pacienți care suferă de psihoză pot tolera aceste medicamente împreună cu un agent antipsihotic pe tot parcursul tratamentului TB MDR/RR, dar acest lucru trebuie luat în considerare numai dacă opțiunile de tratament sunt limitate și în consultare cu un psihiatru.

		5. Dacă este posibil, scădeți doza de medicament suspectat (de exemplu Trd/C sau H) până la limita inferioară a benzii de dozare în funcție de greutate, cu condiția ca acest lucru să nu compromită eficacitatea medicamentului sau a regimului TB. 6. În cazurile severe, fără ameliorarea simptomelor, retrageți medicamentul sau medicamentele suspectate și înlocuiți-l cu un alt medicament eficient, dacă este necesar.	5. Se știe că Haloperidolum prelungește intervalul QT; prin urmare, se recomandă o monitorizare ECG mai atentă, în special dacă pacientul primește mai multe alte medicamente TB care prelungesc QT.
Prelungirea QT	Cfz, Bdq, Mfx, Dlm, Pa, Lfx	1. Obțineți o istorie amănunțită a medicamentelor. 2. Întrebați despre istoricul simptomelor cardiace: dureri în piept, palpitații, amețeli sau sincopă. 3. Repetați ECG atunci când pacientul este relaxat și în repaus. 4. Calculați manual intervalul QTcF luând o citire medie din mai multe ECG-uri efectuate la cel puțin 1 minut distanță. 5. Măsurați electroliții serici (potasiu, magneziu și calciu) și TSH și corectați dacă este necesar. 6. La copiii sub 20 kg, luați în considerare reducerea dozei de Cfz. 7. Pentru QTcF >460 ms, se întrerup administrarea concomitentă a medicamentelor neesențiale care prelungesc intervalul QT (de exemplu antihistaminice) și se utilizați monitorizarea ECG mai frecventă. 8. Pentru QTcF >480 ms, monitorizați ECG-urile mai îndeaproape și opriți unul sau mai multe medicamente TB care prelungesc QT dacă pacientul se plânge de simptome cardiace. 9. Pentru QTcF >500 ms, opriți toate medicamentele care prelungesc intervalul QT și monitorizați ECG îndeaproape – referiți pentru spitalizare dacă pacientul are simptome cardiace. 10. Medicamentele care prelungesc intervalul QT care sunt esențiale pentru regimul TB pot fi reluate secvențial, cu monitorizare ECG atentă, odată ce QTcF se îmbunătățește la <500 ms. 11. Retragerea celui mai probabil agent de prelungire a intervalului QT în cazurile de prelungire severă recurentă sau persistentă a intervalului QT – aceasta poate necesita o modificare a regimului de tratament.	1. Intervalul QT este un parametru fiziologic care fluctuează pe parcursul zilei și este afectat de starea emoțională, foamea, anxietatea, exercițiile fizice, tulburările endocrine și metabolice și substanțele exogene. 2. Un interval QT normal este de obicei considerat QTcF <450 ms, dar există unele variații limită, care pot varia și în funcție de sex; intervalul QT corectat este considerat prelungit dacă este de >450 ms la bărbați și de >470 ms la femei. 3. Expunerea la Cfz este relativ mare la copiii mici la dozele recomandate; reducerea dozei poate reduce riscul de prelungire a intervalului QT, menținând în același timp eficacitatea medicamentului la această grupă de pacienți. 4. Multe medicamente au potențialul de a prelungi intervalul QT.^a 5. Riscul este crescut cu mai multe medicamente care prelungesc intervalul QT și factori de risc suplimentari (tulburări electrolitice și tiroidiene). 6. Pacienții cu QTc prelungit sunt la risc de a dezvolta aritmii cardiace, cum ar fi TdP, care poate duce la moarte subită – acest risc crește substanțial cu QTcF >500 ms.
Convulsii	H, Trd/Cs, Mpm, Lfx, Mfx, Lzd, Imp/cln	1. Luați în considerare alte cauze ale convulsiilor (de exemplu, febră, infecții ale SNC, consum de droguri recreative, hipo/hiperglicemie, traumatism cranian și epilepsie) și gestionați în mod corespunzător. 2. Verificați zahărul din sânge și electroliții serici și corectați după cum este necesar. 3. Verificați funcția renală, deoarece acest lucru poate duce la excreție redusă și expunerea crescută la medicamente toxice – poate fi necesară o dozare modificată a medicamentului.	1. Convulsiile sunt o complicație obișnuită a meningitei tuberculoase. 2. Administrarea renală este recomandată pentru medicamentele TB selectate la pacienții cu clearance-ul al creatininei <30 ml/min. 3. Antecedentele de convulsii nu reprezintă o contraindicație pentru medicamentele enumerate, cu condiția ca convulsiile pacientului să fie sub control sau pacientul primește terapie anticonvulsivantă (sau ambele); cu toate acestea, acești pacienți pot prezenta în continuare un risc crescut de apariție a convulsiilor în timpul tratamentului TB

		4. Creșteți Pyridoxinum la doza zilnică maximă (100 mg pe zi la adulți) dacă se utilizează Trd / C sau H. 5. Tratatamentul anticonvulsivant (de exemplu Sodium valproate) poate fi necesar pentru controlul convulsiilor. 6. Stopați toate medicamentele suspecte până când convulsiile s-au stabilizat și apoi reintroduceți medicamentele antituberculoase unul câte unul. Nu reintroduceți H.	MDR/RR și eceste medicamente trebuie utilizate numai dacă opțiunile terapeutice sunt sever limitate. 4. Phenytoinum și Carbamazepinum sunt inductori puternici ai CYP3A4 și nu trebuie utilizați împreună cu Bdq (interacțiunea poate duce la niveluri subterapeutice ale medicamentului).
Hiperpigmentarea pielii și a sclerei	Cfz	1. Un anumit grad de hiperpigmentare a pielii este inevitabil în cazul utilizării prelungite a Cfz, iar pacienții trebuie informați despre acest lucru la începutul tratamentului. 2. Ocazional, pacienții prezintă colorarea albului ochilor; aceasta poate fi confundată cu conjunctivită. 3. Unii pacienți se pot plânge, de asemenea, de erupții cutanate și piele uscată, mâncărime – acest lucru poate fi gestionat conservator cu loțiuni hidratante și alți agenți topici. 4. Asigurați pacientul că modificările induse de medicamente ale pielii și sclerei vor reveni la normal după terminarea tratamentului.	1. Aceasta reacție adversă poate fi stresantă și stigmatizantă pentru unii pacienți (în special adolescenți) și pot necesita consiliere psihologică suplimentară și sprijin de la egal la egal. 2. Acest efect este probabil să fie exacerbă de expunerea prelungită la soare.
Tendinita sau ruptura tendonului	Lfx, Mfx	1. Tendinita ușoară până la moderată sau rupturile parțiale ale tendoanelor pot fi gestionate conservator prin odihnă, gheață, compresie, ridicare, imobilizare a articulației sau tendonului afectat și terapie cu medicamente antiinflamatorii nesteroidiene. 2. Pacienții cu ruptura completă de tendon trebuie trimiși pentru evaluare chirurgicală și reabilitare condusă de fizioterapie. 3. Cu excepția cazului în care opțiunile de tratament TB MDR/RR pentru individ sunt sever limitate, tratamentul continuu cu FQ trebuie evitat la pacienții cu tendinopatie.	1. Expunerea prelungită la FQ (mai mult de 1 săptămână) crește riscul de tendinită și ruptură de tendon. 2. Ruptura de tendon asociată cu utilizarea FQ este mai frecventă în rândul pacienților diabetici și al persoanelor cu vârsta peste 30 de ani; Bărbații prezintă un risc mai mare decât femeile. 3. Pacienții care participă la sporturi care implica alergare, sărituri sau mișcări bruște trebuie informați cu privire la riscul mai mare de ruptura de tendon în timpul tratamentului cu FQ. 4. Expunerea la corticosteroizi, atât sistemică, cât și cu aplicare locală, contribuie, de asemenea, la slăbirea tendoanelor și la creșterea riscului de ruptură a tendoanelor.

SNC: sistemul nervos central; ECG: electrocardiogramă; FQ: fluorochinolonă; HIV: virusul imunodeficienței umane; UI: unități internaționale; iv: intravenos; ISRS: inhibitor selectiv al recaptării serotoninei; ATC: antidepressiv triciclic;

Medicamente: Am: Amikacinum; Amx: Amoxicilinum; Bdq: Bedaquilinum; Cfz: Clofaziminum*; CLV: Acidum clavulanicum; Cs: Cycloserinum*; Dlm: Delamanidum*; E: Ethambutolum; Eto: Ethionamidum*; H: Isoniazidum*; Lfx: Levofloxacinum; Lzd: Linezolidum; Mfx: Moxifloxacinum; Mpm: Meropenemum; Pa: Pretomanid; PAS: Acidum para-aminosalicylicum; Pto: Protionamidum*; Trd: Terizidonum*; Z: Pyrazinamidum.

^a Listă medicamentelor, vezi <https://crediblemeds.org/>

Comitetul de Management al TB DR.

Pentru a preveni utilizarea nerațională a medicamentelor (ce poate condiționa extinderea spectrului de rezistență) și elaborarea incorectă a regimurilor de tratament, toate cazurile de TB MDR/XDR vor fi discutate de către Comitetul de Management al TB DR. Ftiziopneumologul curant al pacientului va prezenta cazul la comitet pentru includerea în tratament, corecția schemei în funcție de toleranța și rezultatele TSM, evaluare. Obiectivele Comitetului de Management al TB DR sunt:

- De a lua decizia înrolării pacientului în tratament și de a selecta locul tratamentului pentru fiecare caz în parte.
- Să selecteze regimul și durata tratamentului.
- Să evalueze rezultatele intermediare (la fiecare 3 luni) și finale ale tratamentului.
- Să-soluționeze problemele apărute în managementul pacienților TB MDR/XDR.

Criterii de includere în tratamentul MDR:

- Pacienții cu TB MDR confirmată, inclusiv prin metode molecular genetice.
- Pacienți cu TB din grupul de risc sporit pentru TB MDR.
- Acordul **semnat al pacientului** pentru administrarea tratamentului antituberculos cu preparate de linia a II-a.
- Asigurarea tratamentului direct observat pe durata întregului tratament (de către un cadru medical sau o persoană instruită).

Criterii de neinclusiune:

- Pacienții care refuză tratamentul TB MDR.
- Stadii terminale ale bolilor concomitente cu speranța de viață mai mică decât durata tratamentului.
- Epuizarea rezervelor farmacoterapeutice (rezistența totală la preparatele de linia a II-a)
- Alte situații particulare care împiedică administrarea sub directă observație a tratamentului pe toată durata acestuia.
- Prezența contraindicațiilor pentru tratamentul cu preparatele de linia a II-a.

Notă. Documentația aferentă pentru evaluarea cazului: Formularul 027/e; Ro arhiva; Fișa de tratament a bolnavului de tuberculoză (TB 01), Chestionarul; Fișa de declarare a reacțiilor adverse (pentru situația respectivă); rezultatele bacteriologice și de laborator.

Anexa 5.

Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii pentru PCN „TUBERCULOZA LA ADULT”

Denumirea IMSP evaluată prin audit						
Data auditului						
Persoana responsabilă de completarea fișei (nume, prenume, telefon de contact)						
Datele medicului curant (nume, prenume, telefon de contact)						
Numărul fișei medicale						
Ziua, luna, anul de naștere a pacientei/lui (ZZ-LL-AAAA)						
Sexul pacientei/ lui					Masculin ☐	Feminin ☐
Mediul de reședință a pacientei/lui					Urban ☐	Rural ☐
1.	Depistare si profilaxie	Da	Nu	N/A	Modul de verificare	Comentariul auditorului
1.1	Depistare activa in grupul de risc sporit pentru TB					
	A fost efectuată culegerea anamnesticalui?				Examinarea fișei medicale	
	S-a evaluat tabloul clinic?				Examinarea fișei medicale	
	S-a efectuat Rx OCT digitala sau convențională?				Examinarea fișei medicale, TB03	
1.2	Depistare pasiva la adresare cu simptome sugestive pentru TB					
	A fost efectuată culegerea anamnesticalui și evaluarea factorilor de risc?				Examinarea fișei medicale	
	S-a evaluat clinic?				Examinarea fișei medicale	
	S-au colectat doua probe de spută pentru microscopie/ MTB/RIF Ultra, inclusiv una matinala?				Examinarea TB-05, TB04, TB03, SIME TB	
	Rezultatele examinărilor prin microscopie/ MTB/RIF Ultra sunt descrise?					
	S-a efectuat Rx OCT digitală sau convențională?				Examinarea fișei medicale	
	In caz de BAAR neg, s-a administrat tratament antibacterian nespecific 7-10 zile?				Examinarea fișei medicale	
	S-a evaluat bolnavul posttratament antibacterian?				Examinarea fișei medicale, TB03, SIME TB	
	S-au colectat doua probe de spută la BAAR, inclusiv una matinala?				Examinarea TB-05, TB04, TB03, SIME TB	
	S-a efectuat Rx OCT digitala sau convențională?				Examinarea fișei medicale	
	S-a indicat CT pentru diagnostic diferențial? (la necesitate)				Examinarea fișei medicale	

1.3	Profilaxia specifica					
	A fost prescris tratament preventiv al tuberculozei?				Examinarea fișei de tratament, TB01	
1.4	Profilaxia nespecifică					
	S-a efectuat scolarizarea pacientului privitor la masurile de control a infecției?				Examinarea fișei medicale	
2.	Diagnostic	Da	Nu	N/A	Modul de verificare	Comentariul auditorului
2.1	Microbiologic conform algoritmului					
	S-au colectat doua probe la BAAR, inclusiv una matinala?				Examinarea TB-05, TB03, TB04, SIME TB	
	S-a investigat prin Xpert MTB/RIF Ultra?				Examinarea TB-05, TB03, TB04, SIME TB	
	S-a investigat prin BACTEC cu TSM?				Examinarea TB-06 TB03, TB04, SIME TB	
	S-a investigat prin LJ cu TSM?				Examinarea TB-06 TB03, TB04, SIME TB	
2.2	Examen radiologic					
	S-a efectuat Rx OCT digitala sau conventionala?				Examinarea fișei medicale	
2.3	S-a efectuat testul HIV?				Examinarea fișei medicale SIME TB, TB03	
	La rezultat pozitiv, s-a investigat pentru CD4?				Rezultatul investigației	
	S-a indicat Co-trimoxazol?				Examinarea fișei medicale	
	La rezultat pozitiv, a fost consultat de către medic infecționist?				Examinarea fișei medicale	
	A fost indicat TARV?				Examinarea fișei medicale SIME TB, TB03	
2.4	S-au efectuat investigații paraclinice și de laborator?				Examinarea fișei medicale	
2.5	S-a efectuat consultația altor specialiști? (dupa necesitate)				Examinarea fișei medicale	
2.6	Diagnosticul de TB formulat conform PCN				Examinarea fișei medicale	
2.7	Patologiile asociate reflectate în diagnostic				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
3.	Tratament	Da	Nu	N/A	Modul de verificare	Comentariul auditorului
	A fost discutat cu pacientul sau reprezentantul legal al acestuia și semnat consimțământul informat privitor efectuarea tratamentului antituberculos?				Examinarea fișei medicale	
	A fost inițiat tratamentul?				Examinarea TB-01, SIME TB, TB03	

	Au fost respectate principiile de tratament standardizat conform definiției de caz și TSM?				Examinarea TB-01, SIME TB	
	Respectarea schemei de tratament				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME TB	
	Respectarea duratei tratamentului				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME TB	
	Respectarea dozelor de medicamente conform masei corporale a pacientului				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME TB	
	Respectarea criteriilor de spitalizare				Examinarea F-027e	
	Respectarea criteriilor de externare				Examinarea F-027e	
	În TB sensibilă s-au indicat preparate combinate?				Examinarea TB-01, SIME TB	
	Modificarea schemei de tratament s-a efectuat în baza de TSM ?				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME TB	
	Modificarea schemei de tratament s-a efectuat din cauza reacțiilor adverse/intoleranței?				Examinarea fișei medicale, TB-01, SIME TB	
	A fost cazul prezentat la Comitetul de Management TB DR? (pentru cazurile DR)				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Se monitorizează reacțiile adverse?				Examinarea fișei medicale	
	Reacțiile adverse au fost înregistrate?				Examinarea fișei medicale, SIME TB, Declarația RA către Agenția medicamentului	
	S-a indicat tratament de corecție?				Examinarea fișei medicale	
	Se efectuează monitorizarea tratamentului?				Examinarea fișei medicale, SIME TB, TB03	
	Monitorizarea clinică (cu respectarea perioadelor pentru examinare conform PCN)?				Examinarea fișei medicale	
	Monitorizarea microbiologică (cu respectarea perioadelor pentru examinare conform PCN)?				Examinarea fișei TB-05, SIME TB, TB03	
	Monitorizarea radiologică (cu respectarea perioadelor pentru examinare conform PCN)?				Examinarea fișei medicale, SIME TB, TB03	
	Monitorizarea prin examen paraclinic (conform recomandărilor PCN)?				Examinarea fișei medicale	
	Interpretarea rezultatelor analizelor și întreprinderea măsurilor în caz de devieri de la normă				Examinarea fișei medicale	
	Prezentarea periodică a pacienților la Comitetul de Management (conform recomandărilor)				Prezența deciziilor Comitetului de Management, SIME TB	

	Executarea recomandarilor Comitetului de Management				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Evaluarea rezultatelor de tratament a pacienților conform criteriilor				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Rezultatul tratamentului	1= vindecat 2= tratam încheiat 1 = eșec 2 41 =PS plecat temporar din RM 42 = PS plecat definitiv din RM 43 = PS /altele 51 = deces TB 52 = deces alt motiv 7 = neevaluat 81 = continuă tratamentul schema individuala 82 = continuă tratamentul cu preparate de linia 2 83 = continuă tratamentul cu preparate de linia 1			Examinarea fișei medicale, SIME TB	
4.	Aderenta la tratament	Da	Nu	N/A	Modul de verificare	Comentariul auditorului
	Consilierea pacientului/ei documentată				Examinarea fișei medicale	
	Este tratamentul administrat DOT/VST?				Examinarea fișei medicale, TB01, SIME TB	
	Beneficiază de suport motivațional?				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Suport CNAM				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Suport FG				Examinarea fișei medicale, SIME TB	
	Suport APL				Examinarea fișei medicale	
	Alte (specificati)				Examinarea fișei medicale	

5.	Examinarea contingentului	Da	Nu	N/A	Modul de verificare	Comentariul auditorului
5.1	În cazul pacientului pierdut din supraveghere, s-a întreprins măsuri pentru a readuce pacientul în tratament?				Examinarea fișei medicale	
5.2	În cazul pacientului cu eșec s-a analizat cauza eșecului?				Examinarea fișei medicale	
5.3	În cazul pacientului cu eșec s-au întreprins măsuri în corecția tratamentului?				Examinarea fișei medicale	
6	Informația referitor la cazul TB coincide cu informația înregistrată suport hârtie/format electronic?				Examinarea fișei medicale, TB01, Registru TB03, SIME TB	
Rezultatele au fost comunicate Medicul curant:						

Ghidul pentru pacient „Tratamentul tuberculozei în condiții actuale”.

Tuberculoza – boală vindecabilă

În prezent, probabil, nu este persoană care să nu fi auzit despre așa o boală precum „tuberculoza”. Mulți recunosc principalele simptome care se întâlnesc în faza inițială a bolii - tuse cu spută, slăbiciune, pierderea poftei de mâncare și a greutății, transpirații nocturne, știu despre existența medicamentelor antituberculoase, dar continuă să le fie teamă de un singur cuvânt „tuberculoză”, ocolesc persoanele bolnave.

Nu trebuie să vă fie frică - trebuie să vă informați!

Tuberculoza este cauzată de micobacteria tuberculozei, cunoscută și ca bacilul tuberculozei sau bacilul Koch - după numele savantului care a descoperit pentru prima dată agentul cauzal al acestei boli. Micobacteria poate afecta orice organ al corpului uman, cu excepția părului și a unghiilor, dar prezintă un pericol inevitabil dacă se localizează în plămâni. Procesul de distrucție a plămânilor, provocat de înmulțirea micobacteriei, poate duce rapid la decesul bolnavului. Timp de multe decenii, rata mortalității cauzată de tuberculoză a fost atât de mare, încât oamenii au început să considere boala incurabilă. Poate de aceasta și astăzi, chiar dacă s-au dezvoltat metode rapide / moderne de diagnosticare a bolii, se produc medicamente eficiente, la apariția simptomelor suspecte de tuberculoză, oamenii refuză să consulte un medic sau se adresează tardiv, în speranța că e o simplă răceală care va dispărea de la sine sau cu ajutorul unor simple remedii la domiciliu.

Cum se tratează tuberculoza?

Primul pas în tratamentul tuberculozei este examinarea și stabilirea diagnosticului. Pentru a fi supus unei examinări, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră de familie sau ftiziologului (ftiziopneumologului). Examinarea este nedureroasă și include efectuarea unei anamnezei (stabilirea tuturor circumstanțelor vieții pacientului, până la adresarea la medic), o examinare a fizicului, analiza de sânge, spută și radiografia toracică. Numărul examinărilor medicale se stabilește de medic.

După stabilirea diagnosticului, medicul sau consiliul de medici alege un regim de tratament (schemă) în conformitate cu protocoalele clinice naționale, care se bazează pe ghidurile Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). Regimul de tratament este combinația optimă de preparate antituberculoase, dozele acestora, căile de administrare, graficul de administrare și durata cursului de tratament pentru un anumit pacient. Preparatele antituberculoase se iau sub supravegherea lucrătorului medical sau al unui voluntar special instruit.

De ce se tuberculoza se tratează sub supraveghere?

La un anumit interval de timp după începerea tratamentului, pacienții se simt considerabil mai bine și pot întrerupe sau opri complet, de sine stătător, administrarea preparatelor antituberculoase. Acest lucru poate duce la trecerea bolii în alte forme (vezi mai jos), la dizabilitate sau la decesul pacientului. Astfel, infecția recidivează. Susținerea din partea lucrătorului medical sau al unui voluntar special instruit ajută pacientul să mențină aderența la tratament. De asemenea, în cazul unui contact permanent cu pacientul, aceștia pot observa la timp efectele nedorite care apar uneori la administrarea preparatelor, îi pot ajuta să le depășească mai ușor și, dacă este necesar, să ajusteze schema de tratament.

În ultimii ani se practică **tratamentul tuberculozei cu supraveghere prin video.** În acest caz, pacientul și lucrătorul medical care monitorizează cursul tratamentului comunică prin Internet.

Unde se tratează tuberculoza?

Mulți ani la rând se considera că tuberculoza trebuie tratată doar în condiții de spital și izolarea strictă a pacientului de alte persoane. În prezent, bolnavii de tuberculoză din primele zile de boală au posibilitatea să primească tratament în condiții de ambulator, ceea ce înseamnă că ei se află acasă și merg la cea mai apropiată instituție medicală doar pentru a lua medicamente zilnic. Doar pacienții cu forme avansate de boală sau cu boli concomitente se internează în spital. Decizia privind internarea sau tratamentul în condiții de ambulator este luată de un consiliu de medici, care iau în considerație toate circumstanțele stării de sănătate și condițiile de viață ale pacientului.

Cu ce se tratează tuberculoza?

Doar cu preparate antituberculoase speciale, care sunt administrate în combinație, nu pe rând, câte una. Este imposibil de tratat și, mai ales, de vindecat tuberculoza cu „remedii populare”.

Principalele medicamente antituberculoase sunt: rifampicina, izoniazida, pirazinamida și etambutol. Ele se numesc preparate de prima linie. Dacă o persoană este diagnosticată pentru prima dată cu tuberculoză și rezultatele testelor arată că micobacteria tuberculozei, care a provocat boala, este susceptibilă la efectele acestor preparate, adică bolnavul are tuberculoză sensibilă la medicamente de prima linie sau tuberculoză clasică, acesta va administra preparatele antituberculoase pe întreaga durată de tratament, în conformitate cu regimul (schema) prescrisă de medic pentru el.

Dacă micobacteria tuberculozei nu răspunde la preparatele antituberculoase de prima linie, adică pacientul este diagnosticat cu tuberculoză rezistentă la medicamente (TB MDR), se recurge la preparate de linia a doua. Acestea sunt 3 grupuri de medicamente care se prescriu în diferite combinații: bedaquilina, linezolid, levofloxacină, moxifloxacină, cicloserina și multe altele. Aceste preparate sunt mai toxice și nu sunt potrivite pentru toți pacienții.

Cât timp se tratează tuberculoza?

- Există 2 faze în tratamentul tuberculozei: faza intensivă și faza de continuare. Faza intensivă - perioada de acțiune maximă asupra micobacteriei tuberculozei pentru a suprima reproducerea sa rapidă, a o distruge, a opri eliminarea ei în mediu și a preveni dezvoltarea rezistenței la medicamente.
- Faza de continuare – o perioadă mai îndelungată de acțiune asupra micobacteriei tuberculozei pentru a suprima și distruge acele microorganisme care încă rămân în organismul pacientului.

Tratamentul tuberculozei sensibile la medicamente durează, de obicei, 4-6 luni. În primele 2 luni de tratament (faza intensivă), se prescriu toate cele 4 preparate antituberculoase de prima linie, care se administrează concomitent, o dată pe zi, de obicei, dimineața, pe stomacul gol. În următoarele 2-4 luni (faza de continuare) se prescriu doar 2 preparate: izoniazidă și rifampicină, care se iau zilnic și concomitent. Medicamentele sunt luate sub supravegherea directă a unui lucrător medical sau a unui voluntar special instruit, atât timp cât a fost stabilit de medic.

Tratamentul tuberculozei rezistente la medicamente durează, de obicei, de la 6 luni până la 18-20 de luni. Se efectuează cu medicamente de linia a 2-a. Tratamentul începe cu cel puțin 4 medicamente antituberculoase care s-au dovedit a fi eficiente pe baza istoricului bolii pacientului și continuă cu cel puțin 3 medicamente. Acest tratament se efectuează, de asemenea, sub supraveghere directă și atât timp cât a fost recomandat /prescris de medic.

De ce nu trebuie să opriți tratamentul și să-l întrerupeți mai devreme decât ar permite medicul?

La 3-4 săptămâni de la începerea cursului medicamentos, pacienții cu tuberculoză se simt mult mai bine și adeseori consideră că nu trebuie să continue tratamentul. Dar micobacteria tuberculozei este un inamic perfid, îngrozitor și viabil / virulent. Dacă tratamentul este întrerupt mai mult de trei zile sau stopat înainte de timp, micobacteria poate căpăta rezistență la preparatele care au fost administrate. În cazul tuberculozei sensibile la medicamente, aceasta va duce la apariția unei forme multirezistente la preparatele antituberculoase, al cărei tratament este mult mai dificil și mai îndelungat, iar succesul tratamentului este mult mai scăzut. Dacă tratamentul este întrerupt sau abandonat de un pacient cu tuberculoză rezistentă la medicamente, boala se poate căpăta o formă de tuberculoză cu rezistență extinsă la preparatele antituberculoase (TB-XDR), care este practic incurabilă și poate duce foarte rapid la decesul bolnavului.

Ce se întâmplă, dacă nu ne tratăm?

Dacă la apariția simptomelor suspecte de tuberculoză nu consultați un medic, nu stabiliți diagnosticul și nu începeți tratamentul, boala poate progresa rapid și poate duce la moartea pacientului. În unele cazuri, tuberculoza capătă o formă cronică, pacientul slăbește, pierde nu numai capacitatea de a lucra, dar și de a-și purta grija de sine. Slăbit și neputincios, acesta poate trăi câțiva ani, timp în care îi va infecta pe cei din jur. Depinde de fiecare în parte dacă se lasă învins de boală, punând în pericol și viața altor semeni ori acceptă un curs de tratament și continuă să se bucure de fiecare zi, să lucreze, să crească copii, să comunice cu familia și prietenii.

Important de reținut!

- La apariția simptomelor suspecte de tuberculoză, trebuie să consultați imediat un medic și, dacă este necesar, să treceți o examinare și să primiți un diagnostic.
- Diagnosticul „tuberculoză” poate fi stabilit doar de medicul ftiziopneumolog. El (sau consiliul de specialiști) este responsabil de schemele de tratament și preparatele speciale prescrise.
- După stabilirea diagnosticului și primirea recomandărilor din partea medicului, trebuie de început fără întârziere tratamentul și de-l urmat în strictă corespundere cu indicațiile prescrise atât timp cât a fost stabilit de medic.
- În cazul apariției unor simptome nedorite (reații adverse), nu întrerupeți sau opriți de sine stătător tratamentul, nu reduceți dozele și nu schimbați preparatele. Trebuie să informați imediat medicul sau lucrătorul medical care supraveghează tratamentul și să urmați instrucțiunile acestuia.
- Nu se recomandă să administrați de sine stătător, suplimentar, „remedii populare”, în paralel cu preparatele antituberculoase prescrise (sau în locul acestora). Obligativu consultați-vă cu medicul dumneavoastră!
- Este necesar să respectați nu doar schema de tratament, ci și recomandările medicilor privind regimul de muncă și odihnă, precum și modul de viață.

**Diagnosticul și tratamentul tuberculozei în Republica Moldova sunt gratuite.
Doar de dumneavoastră depinde dacă veți ieși victorioși în lupta cu această boală.**